

# グリシドール単位の持つ機能性の開発と活用による 生理活性天然物のエナンチオ制御合成研究

著者	岩淵 好治
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	197
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/45982">http://hdl.handle.net/10097/45982</a>

グリシドール単位の持つ機能性  
の開発と活用による生理活性  
天然物のエナンチオ制御合成研究

東北大学薬学部薬品合成化学教室

岩 淵 好 治

# 目 次

総論	1
第1章 カイノイド型アミノ酸のキラル合成	
第1節 アクロメリン酸 A の合成	16
第2節 アクロメリン酸 B の合成	23
第3節 カイニン酸の合成	26
第2章 新規オキシアミノ環化反応によるピロリジン誘導体の合成	
第1節 (2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> ) - 4 - ヒドロキシプロリンの立体選択的合成	30
第2節 アニソマイシンの形式全合成	33
第3章 新規ジヒドロフラン形成反応を利用するムスカリンの高効率合成	36
第4章 <i>Meso</i> 及び <i>DL</i> 型対称 1, 2 - ジビニル - 1, 2 - エチレングリコールからの キラル素子の合成	39
第5章 新規キラル素子を利用する <i>Threo</i> 及び <i>Erythro</i> - スフィンゴシンのキラル合成	
第1節 <i>Threo</i> - スフィンゴシンの合成	49
第2節 <i>Erythro</i> - スフィンゴシンの合成	51
結論	53
謝辞	54
第6章 実験の部	55
第1節 第1章第1節の実験	55
第2節 第1章第2節の実験	62
第3節 第1章第3節の実験	69
第4節 第2章第1節の実験	77
第5節 第2章第2節の実験	83
第6節 第3章の実験	91
第7節 第4章の実験	96
第8節 第5章第1節の実験	107
第9節 第5章第2節の実験	112
引用文献とノート	118

## 総 論

生命を構成する物質が光学活性であるという事実は、人類がいわゆるサリドマイド禍に遭遇するまで深く認識されていなかった。しかしその不幸な事件は、生命現象がキラリティーを有する3次元の世界で営まれているものであり、そこに深く関わる医薬品をはじめとする生理活性化合物を研究する際には、生体との3次元的な相互作用を考慮し、エナンチオマーを区別していかなければならないという教訓を我々に残した。

今日、科学技術の進歩に支えられ、多種多様にわたる複雑な分子構造を有する生理活性天然物が次々と自然界から単離、構造決定されてきているが、この膨大な数にのぼる生理活性天然物は、生命現象の理解、ひいては人類の発展と幸福のための鍵を握っていると思われる。

これらの極めて示唆に富む生理活性天然物のほとんどが分子不斉を有し、また、その多くがごく限られた量しか得られないという事実は、有機合成化学に課せられる使命を極めて重要なものとしている。すなわち、それら生理活性天然物の毒性学、薬理学、生化学的な性質を詳細にわたり検討して行くための絶対量と共に、有効な医薬品として開発して行くために不可欠な誘導体合成を可能とするリード化合物を確実に供給することが、有機合成化学に与えられた究極の課題の一つとなっている。

複雑な構造を有する光学活性化合物の合成はしばしば多段階に及ぶ化学変換工程を要するが、この過程で最も重要なことは、いかにキラリティーを制御し、全体の変換を効率的なものとするか、ということである。

広範囲に適用できる有効なキラル素子の開発はこの問題に一つの解決を与えるものと考えられ、これまでいくつかのキラル素子が開発されてきている<sup>1)2)</sup>。

著者はこの様な観点から、キラル素子の開発ならびにキラル素子の特性を活かす単位反応を開発すると共に重要な生理活性天然物の効率的合成法に適用することを目的に本研究を行った。キラル素子に求められる条件は、

- 1 化学的、光学的に純粋な形で得られること
- 2 大量入手が可能であること
- 3 多様な変換を可能にする官能基化がなされていること

などが挙げられる。

高野ら<sup>3)</sup>は、上述のことを念頭に置き、(R)-および(S)-O-ベンジルグリシドール(R-1), (S-1)<sup>4)</sup>(Figure 1)の大量合成法を確立し、それを活用して多岐にわたる生理活性天然物のキラル合成を行い、その有用性を実証している。



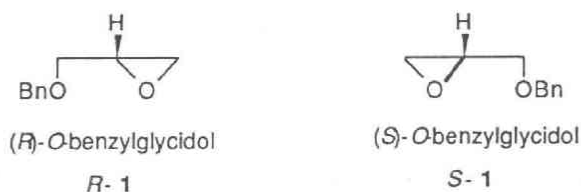


Figure 1

また近年 Sharpless ら<sup>5)</sup>によって開発された光学活性酒石酸エステル，チタニウムテトライソプロポキシド（以下  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  と略記する），第三ブチルヒドロペルオキシド（以下 TBHP と略記する）を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応，いわゆる Sharpless 酸化反応により容易に高い光学純度を有するグリシドール単位の入手ができるようになったことから，このキラル素子に多くの合成化学者の関心が寄せられ，多様な目的に柔軟に対応できる立体選択的変換法が次々と開発されてきている<sup>6)</sup>，さらに醗酵法との連結，工業化への発展によりいくつかのグリシドール誘導体が市販されるようになってきたが，著者はこの構造単位に潜在している機能性を開発し，そして新たな活用の途を見い出すべく本研究に着手した。

まず著者は，キラルベンジルグリシドールの活用範囲のさらなる拡大をはかり，その有効性を示すことを目的として研究を推進した。

はじめにカイノイド型アミノ酸のキラル合成を目的に検討を行った。カイノイド型アミノ酸は，カイニン酸<sup>7)</sup>(2)によって代表される3置換ピロリジンジカルボン酸を総称するものであり，Figure 2 に示す炭素骨格を有する化合物が天然より見いだされている。

カイニン酸(2)は，かつてわが国で回虫駆除薬として多用されていたマクリ(*Digena simplex*)からその有効活性本体として単離，構造決定され<sup>7a)</sup>，節足動物の神経節に対する活性から関心を集めていたが<sup>8)</sup>，近年，篠崎ら<sup>8)</sup>により哺乳類の中樞神経系のグルタメートレセプターに作用し強力な神経興奮毒性を発現することが見いだされ，神経伝達機構の解明という点から再び注目を集めている。

また，1983年に松本ら<sup>9)</sup>によって東北，北陸地方特産の毒きのこ，毒ササコ<sup>10)</sup>(*Clitocybe acromclalga*)からピリドンカルボン酸部分を有する2種の新規カイノイド，アクロメリン酸A(5)及びB(6)<sup>11)</sup>が見いだされその薬理活性は2種ともに，これまで知られていたカイノイドのいずれをも凌駕することがわかった<sup>12)</sup>。

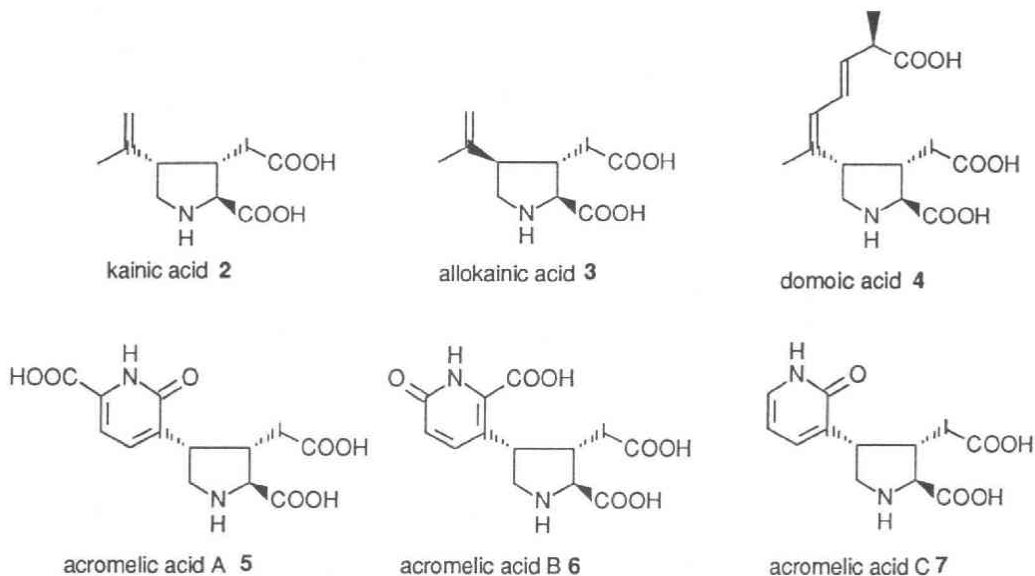
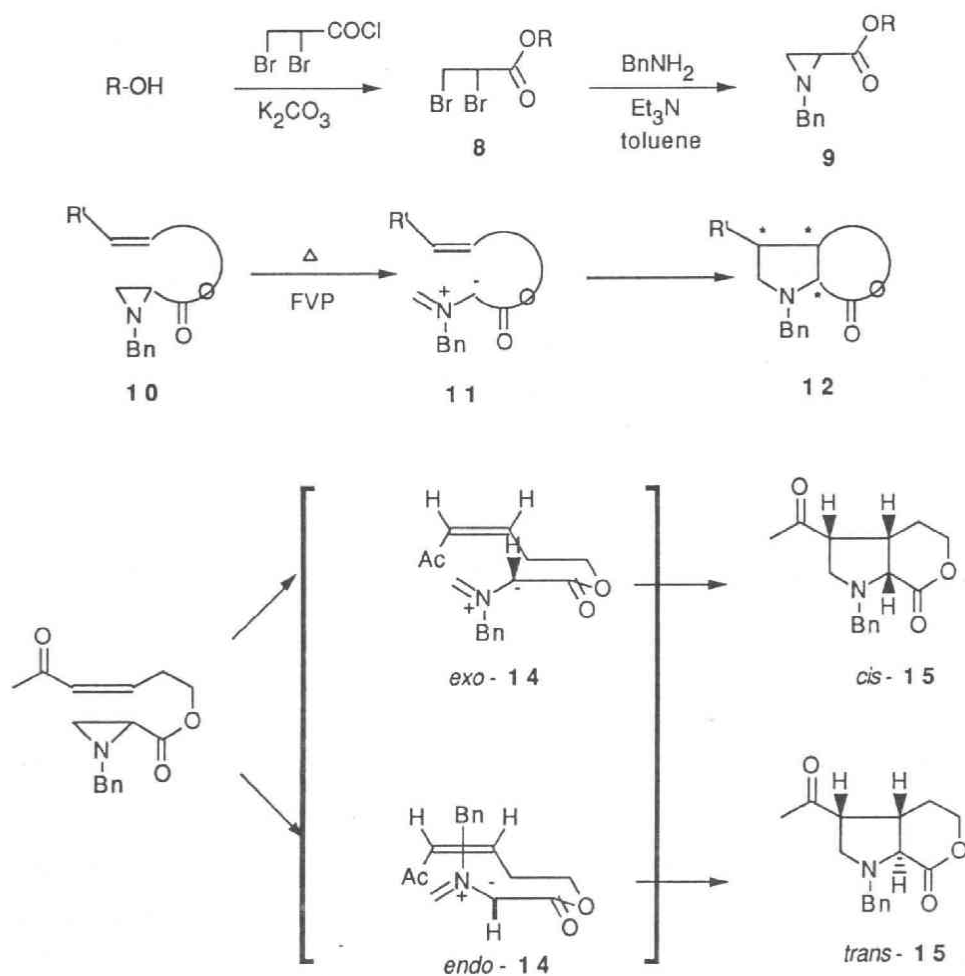


Figure 2

中枢神経系においてグルタメートレセプターが多く存在する部位は、知能、学習、運動に関与する機能を担っていることから、このレセプターに特異的に作用するこれらのアミノ酸類は脳という未知のフロンティア開拓のための極めて有効な手段物質として、さらに最近老年人口の増加に伴って社会的問題となってきたアルツハイマー症候群の治療法開発の鍵を握る化合物として特に関心を集めてきている<sup>13)14)</sup>。

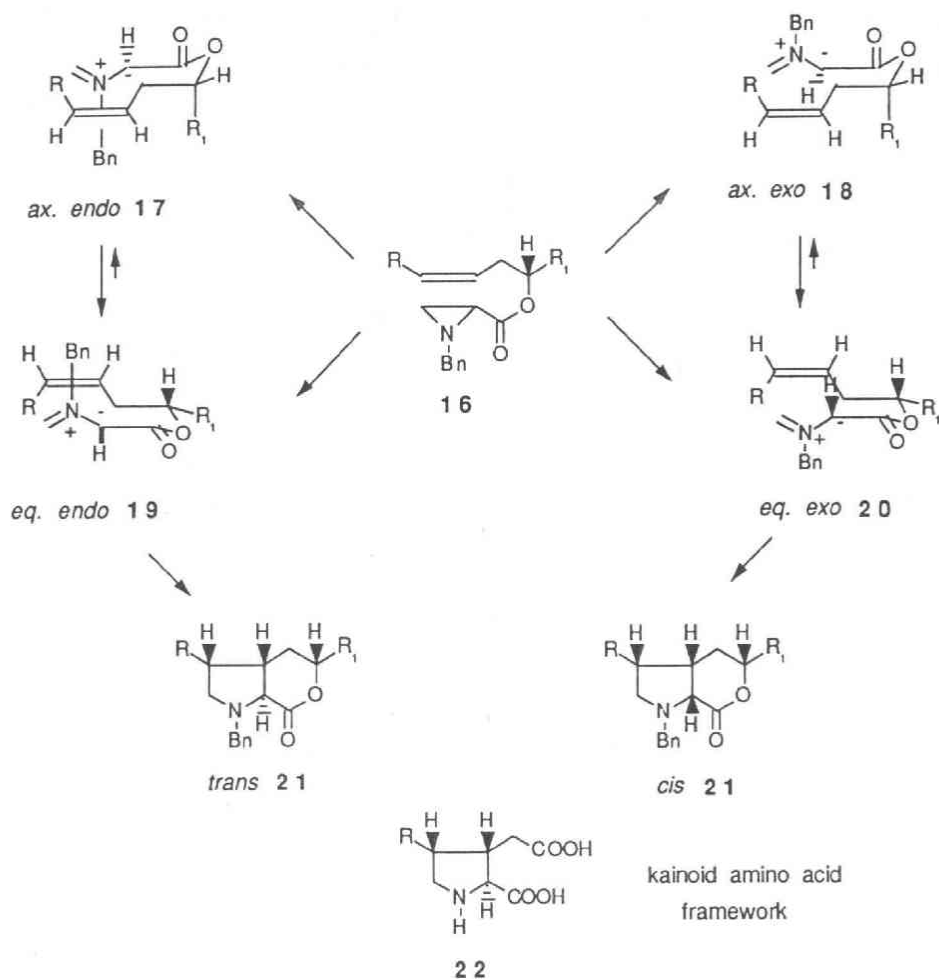
すでにカイニン酸(2)についてはキラル合成もなされているが<sup>15)</sup>、実用的な見地からはいくつかの改善の余地が残されており、またアクロメルン酸A(5)及びB(6)についても天然カイニン酸から独創的な手法によって誘導されている<sup>16)</sup>が極めて多工程を要することから、カイノイドアミノ酸に至る新たな合成法を検討した。

まず著者は DeShong ら<sup>17)</sup>のアジリジンエステルを基質とする[1, 3]-双極付加反応に着目した。それは Huisgen ら<sup>18)</sup>によって開発されたアジリジンエステルの熱分解によるアゾメタンイリドの生成と炭素炭素不飽和結合への協奏的環化付加によるピロリジン合成に基礎をおくもので、最大3置換のピロリジン誘導体を合成できる。殊にこの方法は基質合成の簡便さと共に分子間及び分子内反応も可能で、オレフィン部の配置を立体特異的に成績体に反映させ得ることが特長として挙げられる(Scheme 1)。



Scheme 1

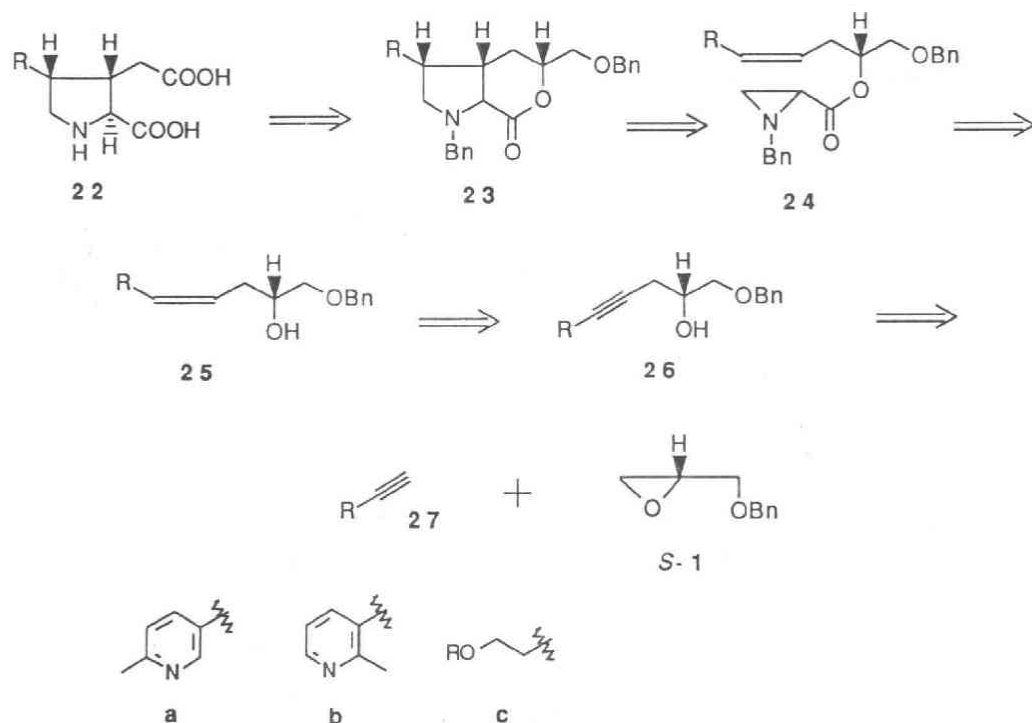
この結果を考察すると、*cis*-15 及び *trans*-15 は、反応中間体であるアゾメチンイリドがそれぞれ *exo*-14 及び *endo*-14 のコンフォマーを経て生成したものと理解できる。キラリティー導入という見地から見ると、椅子型のコンフォメーションを優先してとるとと思われる6員環形成に関わる炭素鎖上に、エカトリアル配置をとらざるを得ないような嵩高い置換基を16のように導入すれば17, 18, 19, 20のダイボール部分は、 $\pi$ -面選択的に *pro R* または *pro S* の一方の面からしか接近できず、3, 4位のキラリティーは基質上のキラリティーを反映させて選択的に導入できるものと思われた (Scheme 2)。



Scheme 2

また 2 位の立体化学は *cis*-21, *trans*-21 いずれであっても最終的には望む配置 (22) とすることができるものと思われた (Scheme 2). さらに 3 位置換基の酢酸単位への変換の必要性を考慮して次のような逆合成解析に到達した. すなわち, (*S*)-*O*-ベンジルグリシドール (1) とアセチレン (27) よりアセチレンアルコール (26) を得, 部分還元により *Z*-オレフィン (25), さらに DeShong ら<sup>17)</sup>の方法に準じてアジリジンエステル (24) とし, 鍵反応の適用によりピロリジンラクトン (23) を得, 官能基変換を経てカイノイドの共通骨格 (22) を得るというものである. アクロメリン酸 A (5) 及び B (6) については, すでに松本ら<sup>19)</sup>がメチルピリジンより酸化と, ピリジン-ピリドン転位反応によってピリドンカルボン酸への

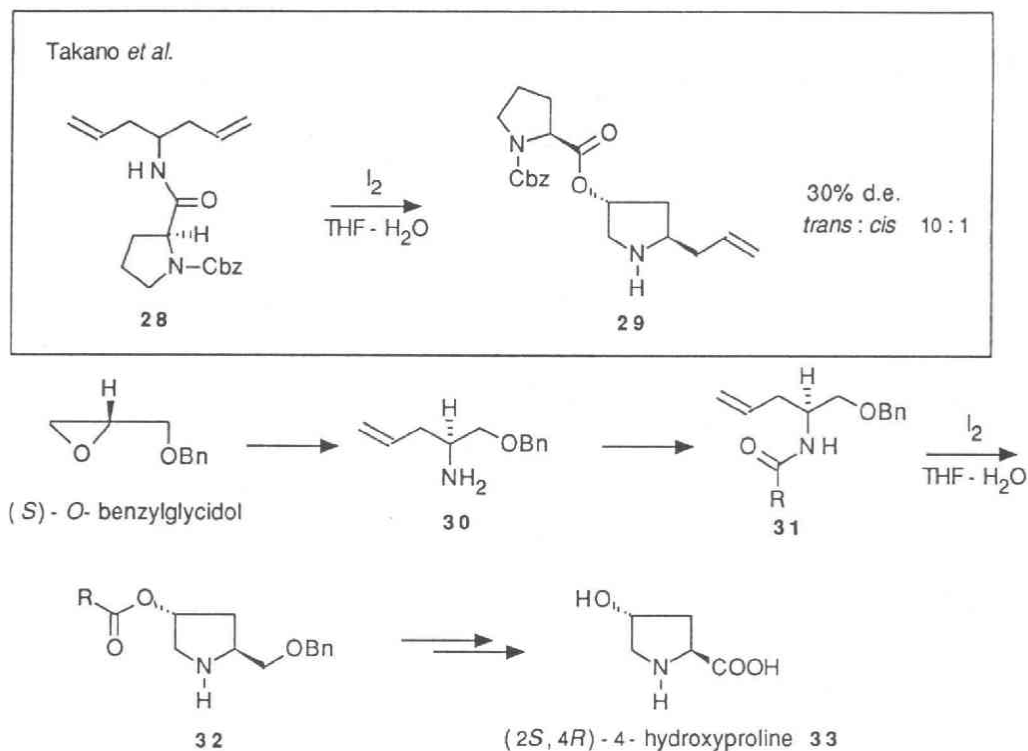
変換法を確立しているので、対応するエチニルメチルピリジン (27a, b) が、一方、カイニン酸についてはアルコキシエチルアセチレン (27c) が適切な出発原料と考えた (Scheme 3).



Scheme 3

以上の考察に基づきキラル *O* - ベンジルグリシドールを出発原料として、分子内 [ 1, 3 ] - 双極付加反応を鍵反応としてカイノイド型アミノ酸の合成を行い、アクロメリン酸 A ( 5 )、アクロメリン酸 B<sup>20)</sup> ( 6 ) 及びカイニン酸<sup>21)</sup> ( 2 ) のキラル合成に成功した。この間の詳細については第 1 章で述べる。

次いで著者は、1983年に高野ら<sup>22)</sup>によって見いだされたピロリジン合成に興味を持った。これはプロキラルな対称分子への立体選択的な不斉修飾法の確立を目的として  $\sigma$ -対称斉ビスホモアリルアミンのアミド(28)のヨード化閉環反応<sup>23)</sup>を試みた際に見いだされた反応であり、単一容器内で一挙に炭素-酸素及び炭素-窒素結合を形成する新規な 2,4-*trans* 置換ピロリジン(29)の合成である (Scheme 4)。

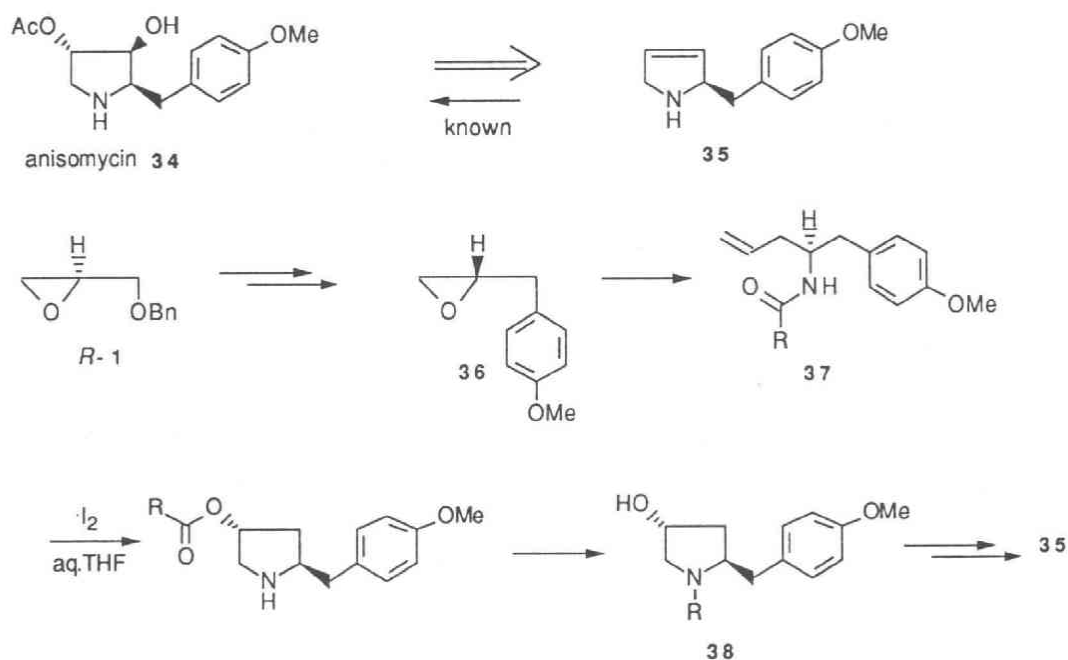


Scheme 4

この反応は、期待されたエナンチオ選択性は 30% e.e. 程度ではあったものの、高い *trans* 選択性のもとに、アミノエステル体を高収率で形成することが特徴として挙げられる。不飽和アミン誘導体を基質とするヨード化閉環反応はその後 Fraser-Reid ら<sup>24)</sup>の例以外報告がなく<sup>25)</sup>、単一容器内で2度の環化反応を行う不飽和アミンのアミド誘導体の反応性という点からも興味ある知見と思われた。そこで著者は、この反応の活用を念頭におき、(*S*)-*O*-ベンジルグリシドール(*S*-1)をキラル源としてキラル不飽和アミン(30)の合成を行い、そのアミド誘導体(31)のヨウ素との反応性を検討した。その結果、31は完全な *trans* 選択性でピロリジ

ンエステル (32) を与えることが判明した。32 は 5 行程を経てキラルフォスフィンリガン<sup>26)</sup>,  $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸 (GABOB)<sup>27)</sup>, カルバペネム類<sup>28)</sup>, アンジオテンシン変換酵素<sup>29)</sup>等の合成原料として活用されている (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシピロリン (33) に変換できた<sup>30)</sup>。この間の詳細は第 2 章第 1 節で述べる。

ついでこのピロリジン合成反応を *Streptomyces* 属の菌より得られる抗生物質, アニソマイシン<sup>31)</sup> (34) の合成に適用した。

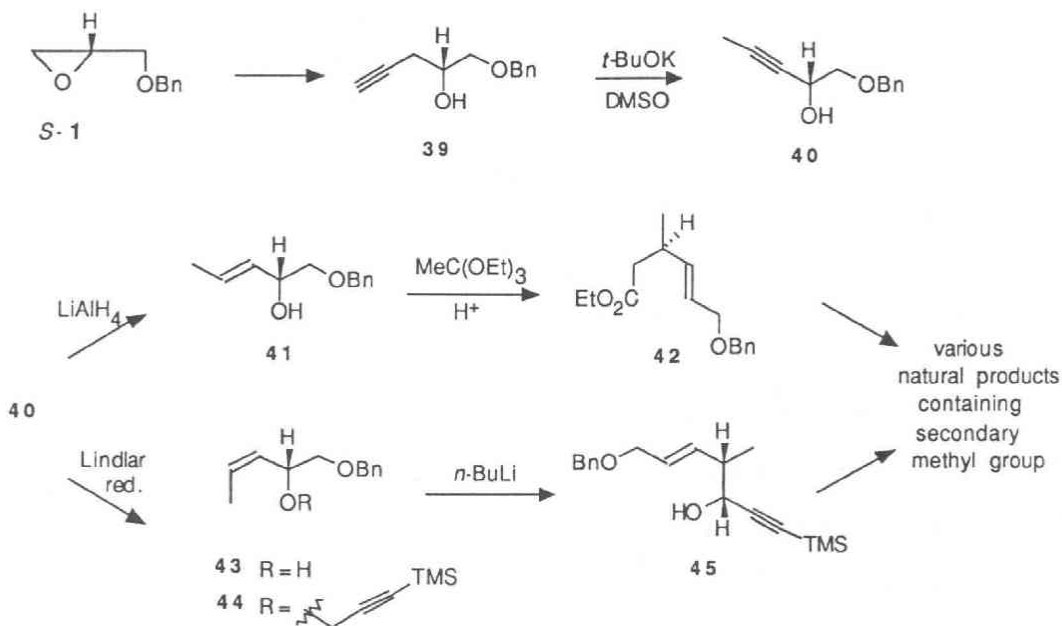


Scheme 5

アニソマイシン (34) はある種の病原菌のリボソームでのペプチド合成を特異的に阻害し、アメーバ赤痢や原虫感染症の有効な治療薬として用いられている<sup>32)</sup>。3-ピロリン<sup>33)</sup> (35) から 3, 4 位への立体選択的な酸素官能基の導入法はすでに確立されているので、この 35 を 4-ヒドロキシピロリノール (38) の位置選択的脱水により得、38 をダブルサイクリゼーションの適用により  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和アミンのアミド誘導体 (37) から、そして 36 調製のためのキラル源に (R)-O-ベンジルグリシドール (R-1) を用いるという合成ルートを企画した<sup>34)</sup> (Scheme 5)。この計画に従いアニソマイシンの形式合成を達成した。この間の詳細について

は第2章第2節で述べる。

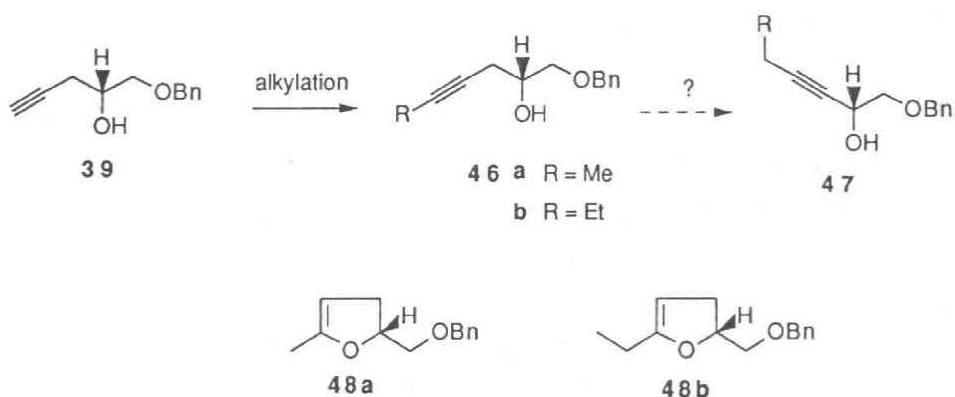
高野ら<sup>35)</sup>は *O*-ベンジルグリシドール (1) から1工程で得られる5炭素キラル構造単位の合成の際に、*t*-BuOK 存在下にアセチレンの内部転位反応が速やかに進行しキラリティーに影響を及ぼすことなく 40 を与えることを見いだしている (Scheme 6)。



Scheme 6

40 は、 $\text{LiAlH}_4$  または Lindlar 還元によって 41 及び 43 に変換され、41 からは Claisen-Johnson 転位反応<sup>36)</sup>によって 42 が、43 からは 44 を経て [2, 3]-Wittig 転位反応<sup>37)</sup>によって 45 が完全な選択性で得られることを見いだし<sup>38)</sup>、それぞれ種々の2級メチル基を有する天然物に誘導し、*O*-ベンジルグリシドール (1) のキラル素子としての有用性を拡大している。しかしながらこの反応は基質を39に求める限りでは、メチル基を有する化合物にしか適用できない。そこでこのアセチレン転位反応の一般性を拡張することを目的に検討を行った。46a - b のアセチレンアルコールについて先の転位反応条件に付したところいずれも期待したアセチレン転位反応生成体は得られなかったが、46a 及び 46b からは予想外のジヒドロフラン (48a), (48b) が得られてくることを見いだした<sup>39)</sup> (Scheme 7)。

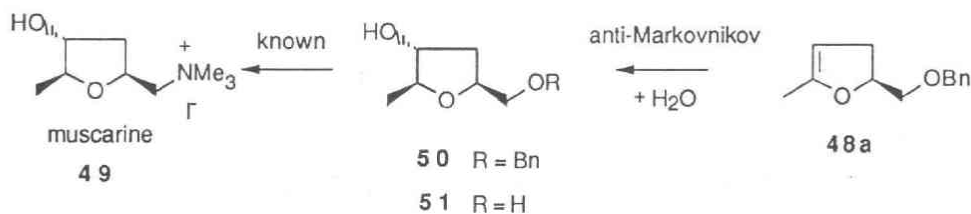




Scheme 7

特に 46a は定量的に 48a となることが判明した。そこで著者はこの知見を活かし 48a から、毒きのこベニテングダケの主要成分である (+)-ムスカリン<sup>40)</sup>(49) の合成を行うことにした。ムスカリン(49)は、アセチルコリンのアゴニストとして知られ古くから薬理学研究に欠かせない化合物として用いられてきたが、近年中枢神経系でのムスカリンータイプ1レセプター ( $M_1$  receptor) の発見を契機にアルツハイマー症候群に対する治療薬開発の鍵を握るリード化合物として再び注目を集めてきている<sup>41)</sup>。

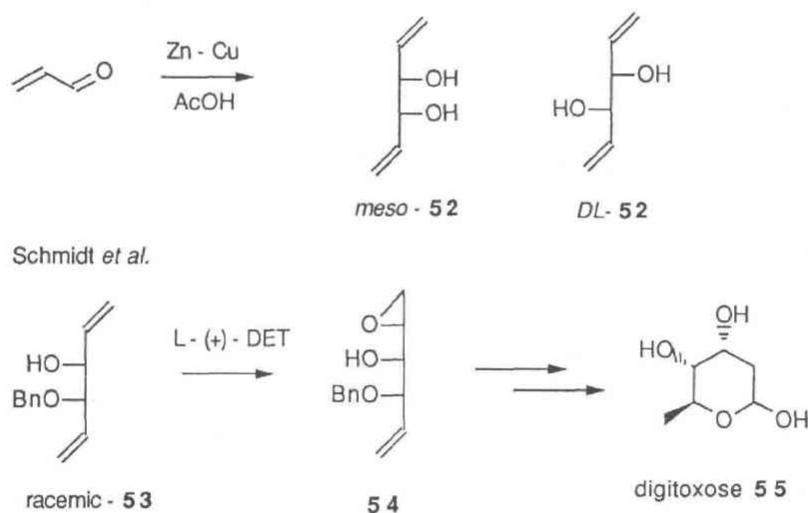
ムスカリン(49)に要求される立体化学は、ビニルアルコール部分に水1分子を逆マルコニコフ型に導入すればよい (Scheme 8)。



Scheme 8

これを 48a の既存の2位の立体化学を反映させるハイドロボレーションー酸化反応<sup>42)</sup>によって行い 50 を得、脱ベンジル化して既知のジオール(51)を得た。これよりムスカリン(49)への変換を行いその高効率合成を達成した<sup>43)</sup>。この間の詳細は第3章で述べる。

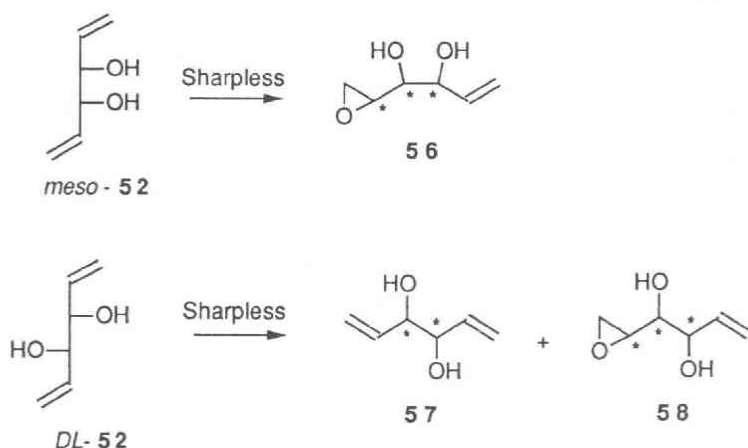
分子の潜在的な対称性<sup>44)</sup>に着目し、それを手がかりに合成計画を立てることは効率性を左右する重要な鍵を握っている。著者は *meso* および *DL*<sup>45)</sup> 型対称性を有する 1, 2 - ジビニル - 1, 2 - エチレングリコール (52) の合成素子としての可能性に興味を持った。 *meso* 及び *DL* 型対称 1, 2 - ジビニル - 1, 2 - グリコールは Zn - Cu カップルによるアクロレインの還元 2 量化反応によって大量に合成できることが古くから知られてるが<sup>45)</sup>、それらはほとんど混合物として用いられてきた。近年 *DL* 型ジオールの立体選択的合成法<sup>46)</sup>が開発され、光学分割の後にキラル制御素子として活用されているが、キラル素子としての活用は見あたらない。唯一キラル合成素子という着眼点から行われた研究に、1985 年の Schmidt ら<sup>47)</sup>の digitoxose (55) のエナンチオ選択的合成があるが、 *meso* - 52 の 1 つの水酸基をベンジル基で保護した *racemic*- 53 のいわゆる速度論的分割反応であり、 *meso* 型基質の特性は生かされないままであった (Scheme 9)。



Scheme 9

そこでグリシドール単位の有する潜在的な機能性の発掘という主題を踏まえ、これまで全く報告のなかった *meso* 及び *DL* 型対称 1, 2 - ジビニル - 1, 2 - グリコール (52) の実用的な分離方法を確立し、それぞれにキラリティーと官能基を有効に導入する実用的方法の確立と、その有効な活用による生理活性天然物の合成を第 2 の目的として研究を推進した。ここで著者は最も効果的なキラルグリシドール単位形成法、すなわち香月 - Sharpless 酸化反応の適用によって *meso* - 52 は水酸基とオレフィン部をエナンチオ選択的に識別して一挙に 3

個の連続する不斉中心を有するキラル構造単位 56 が、一方 DL-52 は有効な速度論的分割により、58 と共に  $C_2$  対称性を有する 57 が入手できると考えた (Scheme 10)。

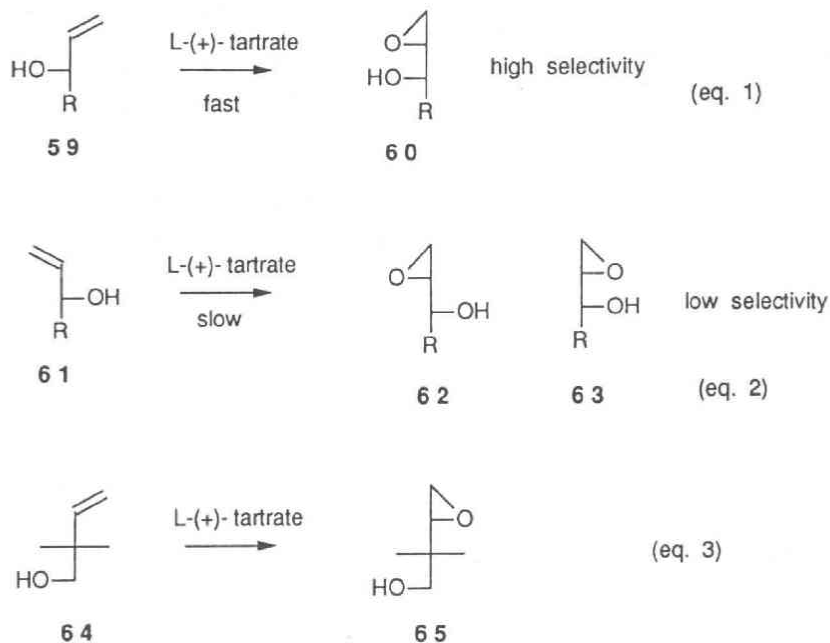


Scheme 10

香月 - Sharpless 酸化反応は最も優れた非酵素的キラリティー導入法として、1980 年の報告以来、合成化学の分野で頻繁に活用されていると共にその膨大な数にのほる応用例は、この反応に対する普遍的ともいえる経験則を形づくっている。すなわち、(+)-酒石酸エステルを用いた場合、

- 1) 第 1 アリルアルコールの反応では、グリシドール単位の 2 位の立体化学は R 中心を有するものが優先して生成する (eq. 1)。
- 2) 第 1 アリルアルコールの反応では、R 中心を有する対掌対が S 中心を有する対掌体よりも圧倒的に速く反応し (速度論的分割)、グリシドール単位の 2 位の立体化学は R 中心を有するものが優先して生成する (eq. 2)。
- 3) ホモアリルアルコールの反応<sup>48)</sup>では、ホモグリシドール単位の 3 位の立体化学は S 中心を有するものが優先して生成する (eq. 3)。

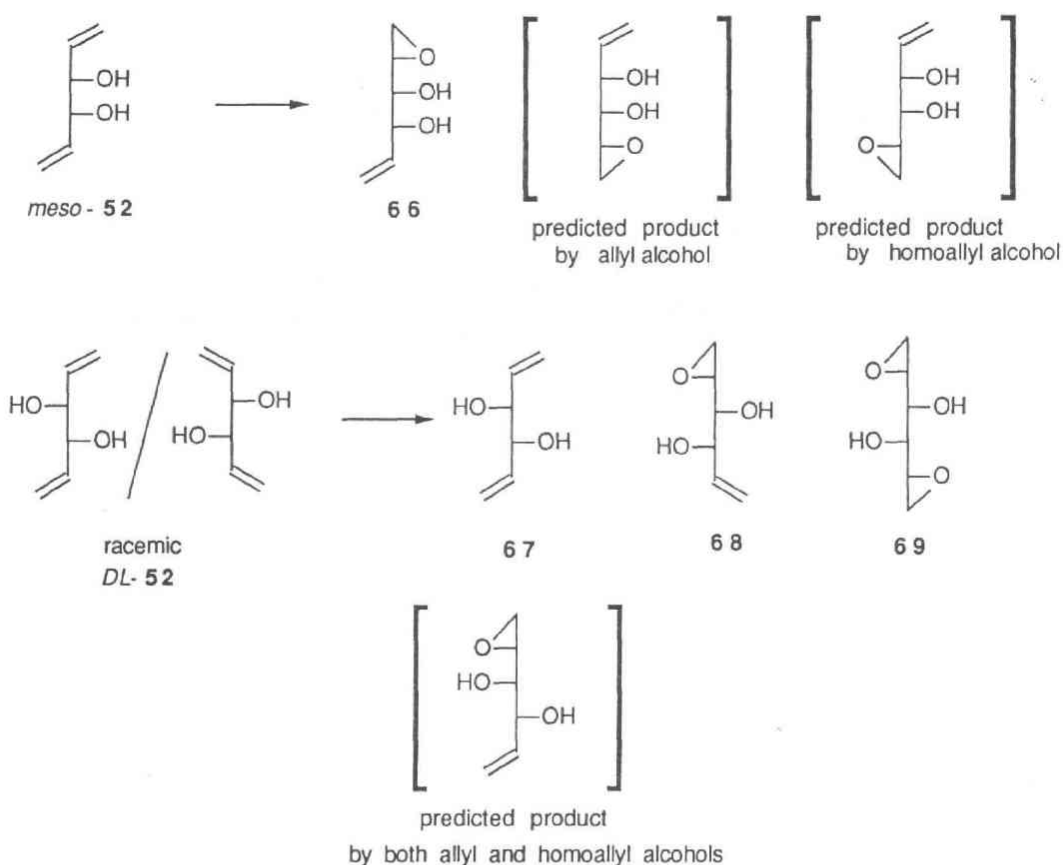
という事実である (Scheme 11)。



Scheme 11

ここで著者が企図した基質は同一分子内に2つの水酸基とアリルアルコール及びホモアリルアルコールを有しており、反応性及び成績体の立体化学について非常に興味を持たれた。実験の結果、*meso*-52, *DL*-52いずれの基質においても、経験則に反する立体化学を有する酸化成績体が極めて高い立体選択性およびエナンチオ選択性をもって得られてきたことが判明した (Scheme 12)。

ここで著者の得た実験事実、これまで経験則に沿わない反応性を示す場合には不斉収率と共に立体選択性も大幅に低下するという事実を鑑みても、2重の配位能力を有する1,2-グリコール基質が従来まで考えられてきた反応機構<sup>49)</sup>における遷移状態とは異なる状態を経て反応したことを強く示唆している。



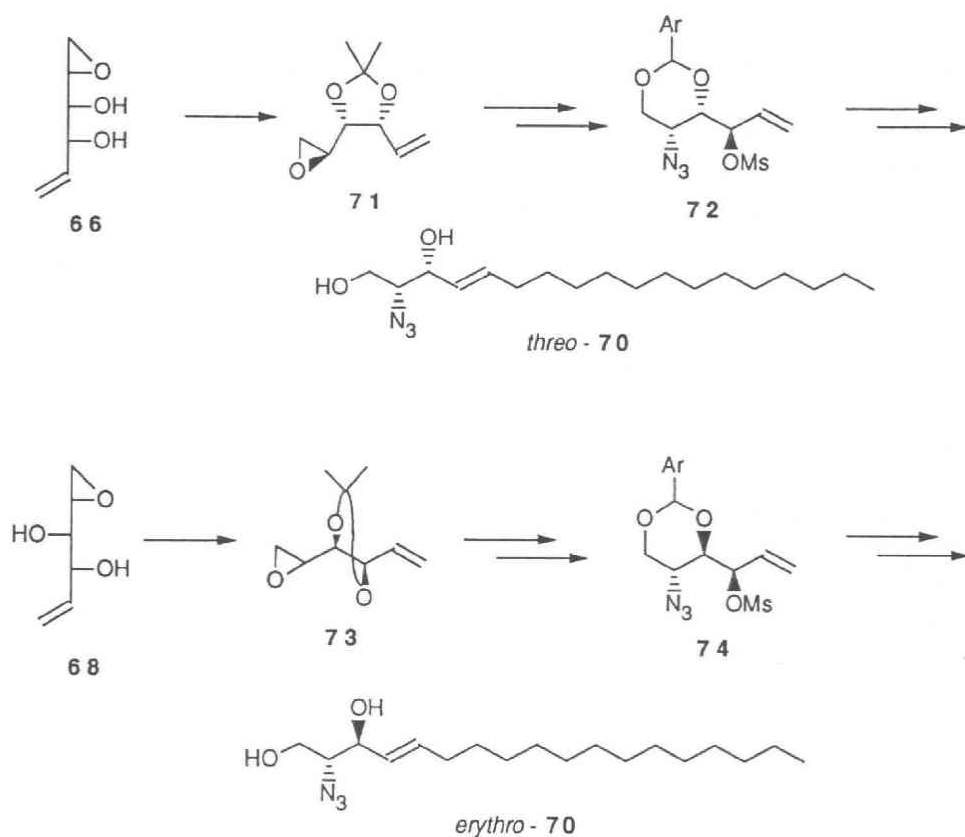
Scheme 12

また、未だ詳細な反応機構の解明されていない高い不斉誘起能を発現する不斉チタニウム錯体上でのリガンド間の相互作用に始まる香月-Sharpless酸化反応の不斉発現現象の核心を議論<sup>50)</sup>する上でも極めて重要な知見をもたらすものと考えている。この間の詳細は第4章で述べる。

ここで調製した2種のエポキシジオールのキラル素子としての機能を示すために、著者はスフィンゴシン<sup>51)</sup>の合成を検討した。

スフィンゴシン(70)はスフィンゴ糖脂質の基本構成単位である。スフィンゴ糖脂質は一部の植物細胞と全ての動物細胞に存在し、主に細胞膜上に位置している生理活性化合物である。スフィンゴ糖脂質は血液抗原或は免疫学的に重要な癌抗原に関与する多糖類にも見いだされておりこれらの分子による細胞間情報伝達、細胞成長調節、抗原抗体反応に対する興味から活発

に研究が展開されている。さらにスフィンゴシン自身にも細胞間情報伝達に深く関与している protein kinase C に対する阻害作用があることが報告され、関心が高まっている。



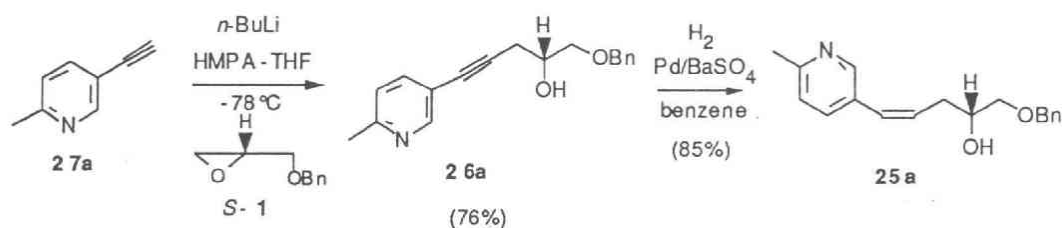
Scheme 13

71 および 73 をアニスアルコールで開環後、アジド基を導入、さらに保護基の変換により得られた 72 と 74 に対し  $\text{S}_{\text{N}}2'$  型に  $\text{C}_{12}$  単位を置換するとともに *E*-オレフィンを完全な選択性で形成させた。これより脱保護、官能基変換を行い *threo* および *erythro*-スフィンゴシン (70) の立体選択的合成を達成した (Scheme 13)。この間の詳細は第 5 章で述べる。

## 第1章 カイノイドアミノ酸のキラル合成

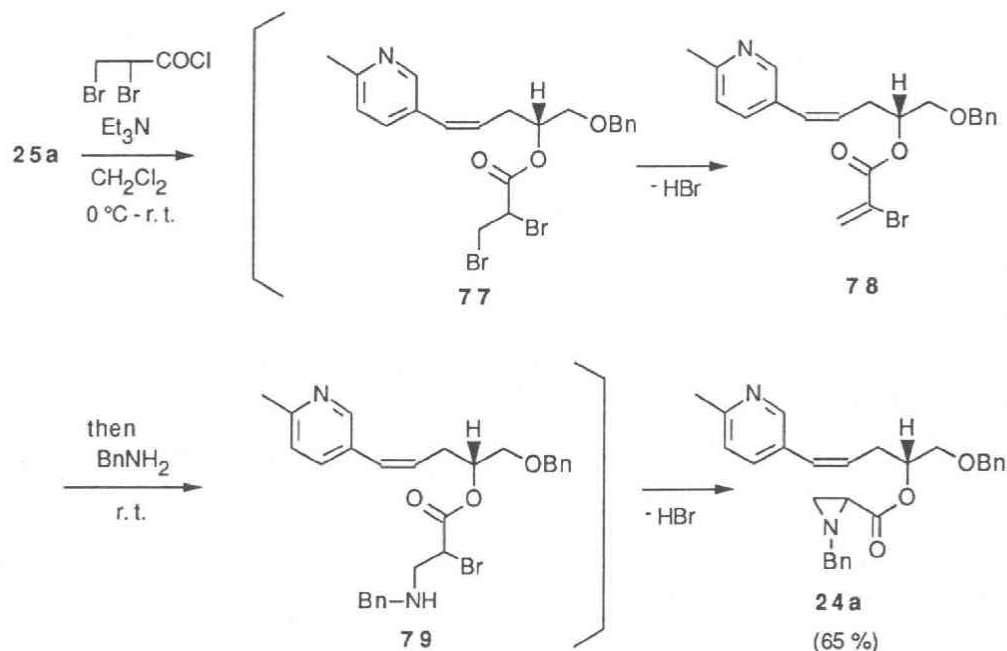
### 第1節 アクロメリン酸Aの合成

総論で述べた合成計画に従い、高野らによって大量合成法が確立されている (*S*)-*O*-ベンジルグリシドール (*S*-1) をキラル出発原料とするアクロメリン酸 A (5) の合成を検討した。文献記載の方法に従って調製したアセチレン (27a) を hexamethylphosphoric triamide (以下 HMPA と略記する) の存在下 -78 °C で *n*-butyllithium (以下 *n*-BuLi と略記する) で処理してリチウムアセチリドを生成後、(*S*)-*O*-ベンジルグリシドール (*S*-1) と反応させてアセチレンアルコール (26a) を収率 76% で得た。Lindlar 還元によって *Z*-オレフィンアルコール (25a) へと変換した (Scheme 14)。



Scheme 14

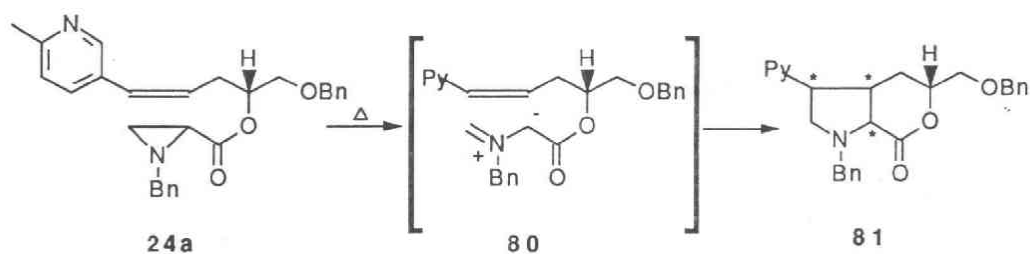
DeShong ら<sup>17)</sup>の方法に若干の改良を加えることによって高収率で鍵中間体であるアジリジンエステルとすることができた。すなわち、25a を 3 当量のトリエチルアミン (以下 Et<sub>3</sub>N と略記する) の存在下、2,3-ジブromopropion酸クロリドと反応させてアシル化し、77 とするとともに 1 分子の HBr を脱離させて  $\alpha$ -ブromオアクリレート (78) とし、ただちにベンジルアミンを加えてマイケル付加、分子内置換反応を行い 24a を 65% の収率で得た (Scheme 15)。



Scheme 15

DeShong ら<sup>17)</sup>は、アジリジン形成反応にトルエンを溶媒として 60 °C での加熱を要していたが、塩化メチレンを用いることにより室温でも容易に反応が進行することを見いだした。ここで 24a はエステル基の  $\alpha$  位に関する 1 : 1 エピマー混合物であることが、薄層クロマトグラフィー（以下 TLC と略記する）及び  $^1\text{H}$ -NMR から判明したが、アゾメチンイリドの配置には平衡が存在している<sup>52)</sup>ことから、環化付加反応の遷移状態に於てはエピマーの影響が及ばないと期待して、エピマー混合物のまま用いることにした。アジリジンジエステル誘導体の熱分解によるアゾメチンイリドの生成と炭素-炭素不飽和結合への協奏的環化付加反応は 1963 年に Huisgen ら<sup>18)</sup>によって開発された反応であり、アジリジン環上の 2 つの電子吸引基の安定化効果によって約 100 °C でアジリジン環が開裂しアゾメチンイリドを生成することが示されていた。1985 年の DeShong ら<sup>17)</sup>の報告は、1 つのエステル基の安定化だけでもアジリジン環の開裂が起こることを報告しているが、300 - 400 °C の高温を要するため Flash Vacuum Pyrolysis<sup>53)</sup>（以下 FVP 法と略記する）によらねばならず、実用的合成という点で問題を残していた。そこで、この反応の適用にあたり次の Table 1 に示す種々の条件検討を行った。





entry	method	solvent	temp.(°C)	time	yield
1	open	toluene	110	7 d	no reaction
2	open	xylene	140	7 d	no reaction
3	sealed tube	xylene	200	1.5 h	73%
4	sealed tube	xylene	305	5 min.	70%
5	FVP		500		30%

Table 1

アジリジンの熱分解反応は微妙な加熱条件が要求されることが判ったが、封管反応が最も簡便で再現性が高いものでグラムスケールでの合成も可能となり改善ができた。

DeShong らの報告に比べてより緩和な条件で反応が進行したのは、(1) オレフィン上に電子吸引性のピリジンが置換しているため、ダイポーラロフィルの反応性が高められている、(2) ベンジルオキシメチル基の非結合性相互作用がダイポール部分とダイポーラロフィル部分の接近する確率を高めているためと思われる<sup>54)</sup>。環化生成体(81)の 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR を測定した結果、(1) δ-ラク톤のメチレンプロトンの一つが 0.95 ppm と異常に高磁場シフトしていること、(2) C-3 位プロトンを照射し、NOE 効果を調べたところ、C-2, C-4, C-7 位プロトンに明かな面積強度増加が認められたことから、81 は all - cis 配置であると推定した (Figure 3)。

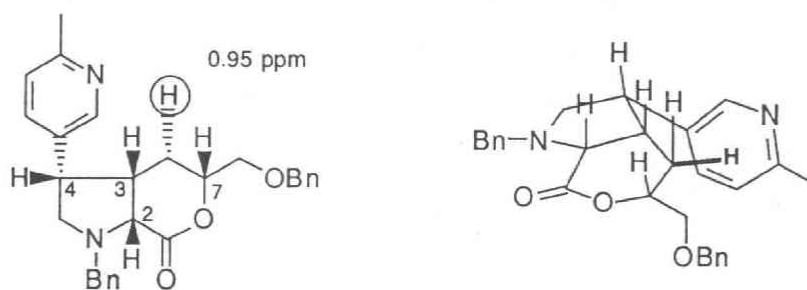
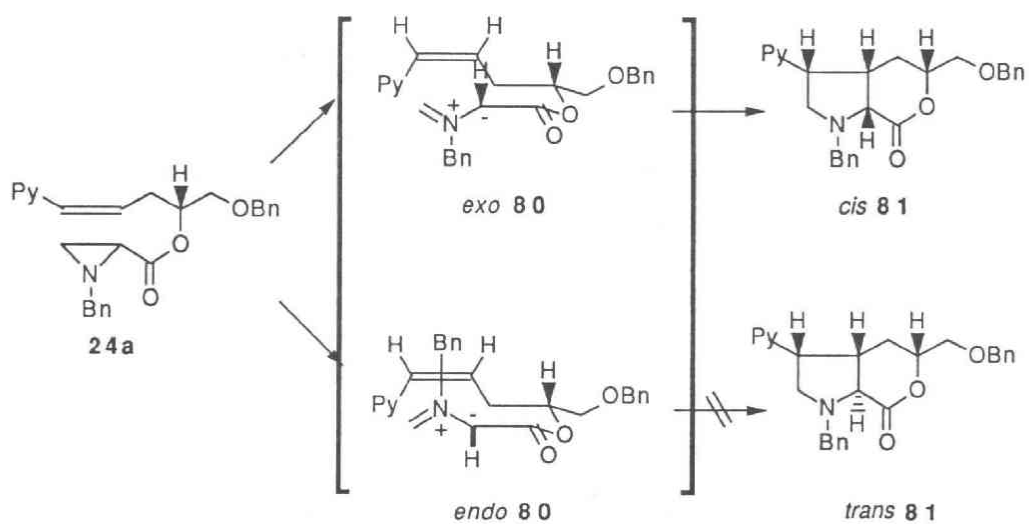


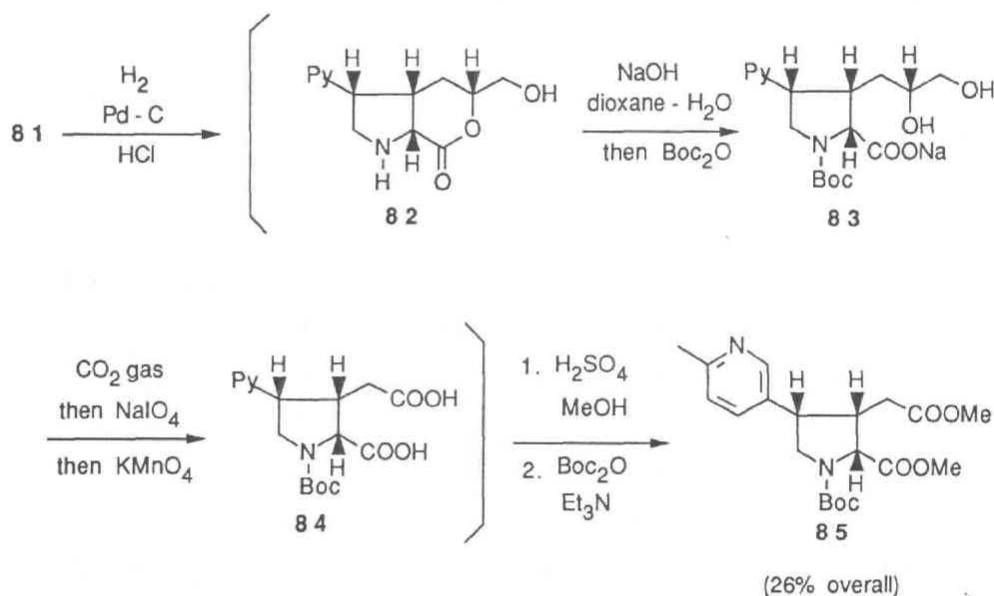
Figure 3

またいずれの加熱条件でも単一の環化付加体 ( **81** ) しか得られていないことが 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルからも支持され, ( *S* ) - *O* - benzylglycidol ( *S* - **1** ) 由来のキラリティーが, 反応の遷移状態 ( **80** ) を完全に制御して極めて立体選択的に反応が進行することを確認した ( Scheme 16 ).



Scheme 16

次いで **81** をアクロメリン酸 A に変換するための検討を行った。まず、水素気流下パラジウム炭素触媒によって脱ベンジル化<sup>55)</sup>後、直ちに含水ジオキサン中水酸化ナトリウムでラクトン部を加水分解し、次いで di-*t*-butyl dicarbonate でアミノ基をアシル化してカルバメート (**83**) とした。これを、炭酸ガスの導入によって中和後、グリコール部分をメタ過ヨウ素酸ナトリウムで酸化的に開裂してホルミル基とし、さらに過マンガン酸カリウムでカルボキシル基へと酸化した。硫酸存在下メタノール中加熱還流して 2 つのカルボキシル基をエステル化した、Boc 基の脱離が伴うため、再び Boc 化してジエステル (**85**) を総収率 26% で単離した。この変換の際の中間体はピリジンの塩基性窒素と酸性のカルボキシル基によるベタインとなり高い水溶性を有することから、操作の煩雑さを避けるために単離することなく進めた (Scheme 17)。

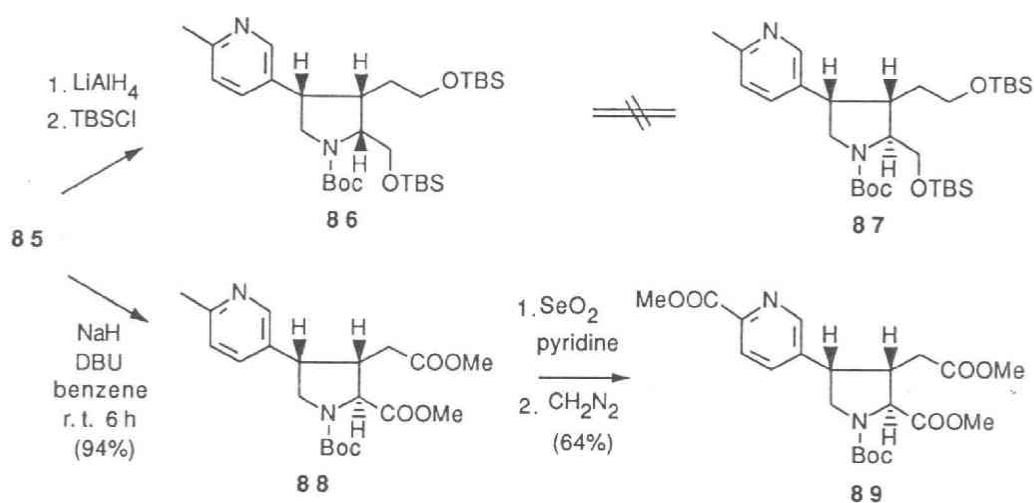


Scheme 17

**85** の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルは C-2 プロトンが 2 種のダブルット ( $J = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ) として現れていたため、エピマー混合物となっていることが懸念されたが、 $55^\circ\text{C}$  で測定したところ、1 種類のダブルットしか確認できなかったことから、2 位の異性化が起こったのではなくカルバメート部分由来の回転異性体であると断定した。

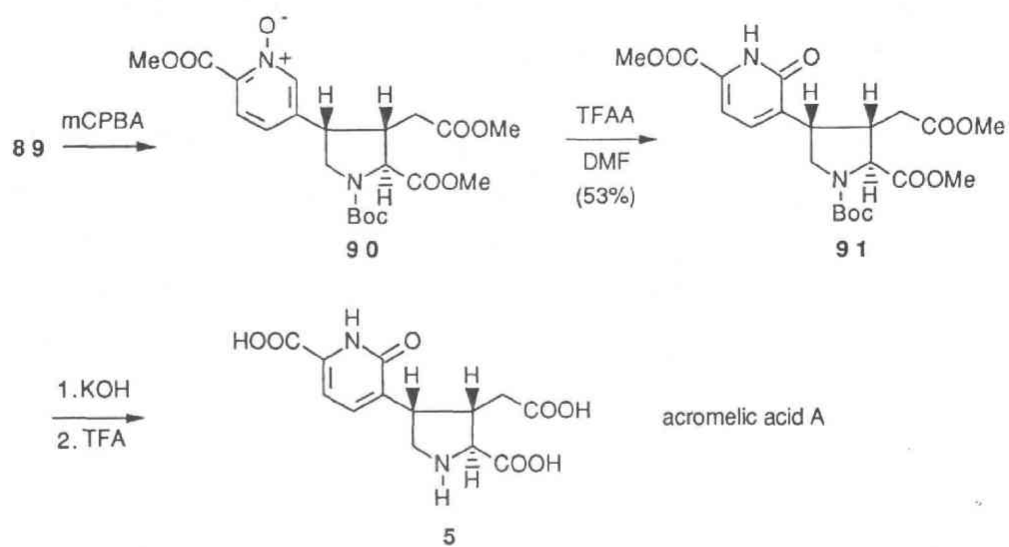
また、松本らの合成中間体<sup>9)</sup>と比較するため **85** を  $\text{LiAlH}_4$  で還元後、*t*-butyldimethylsilyl (以下 TBS と略記する) 基でアルコール部分を保護した **86** が *trans*-**87** と異なることから

も all - *cis* 配置であることが支持された。天然型配置にするために塩基性条件下異性化を検討したが、長時間の反応によっても完全な反転は起こらず、エステル部が加水分解された高極性成分が副成してきた。種々の検討の結果、ベンゼン中 1, 8 - diazabicyclo [5.4.0] undec - 7 - ene (以下 DBU と略記する) と水素化ナトリウムより調製した混合塩基を作用させると、速やかに、かつ完全に異性化が進行することを見いだした。85 と 88 の NMR スペクトルの比較により、*trans* の 2 位の化学シフトが *cis* 体のそれよりも低磁場に現れるというカイノイド型アミノ酸についての経験則と一致することを同時に確認した。ピリジンメチル基を二酸化セレン<sup>56)</sup>によってカルボキシル基へと酸化後、ジアゾメタンで処理して既知のトリエステル (89) を得た (Scheme 18)。



Scheme 18

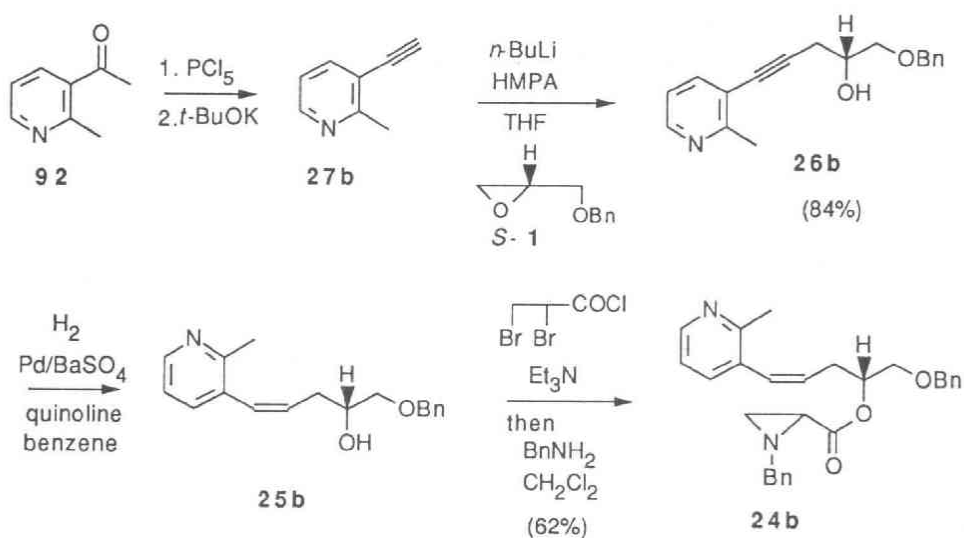
これより先は松本らの方法<sup>9)</sup>に準じて変換を行いアクロメリン酸 A (5) の全合成を達成した。すなわち、メタクロロ過安息香酸によってピリジン N - オキシド (90) とし、N, N - dimethylformamide (以下 DMF と略記する) 中、無水トリフルオロ酢酸で落合転位反応を行いピリドンエステル (91) を得た。(91) のエステル部分を水酸化カリウムでケン化し、トリフルオロ酢酸でカルバメート部を除去後、イオン交換樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーを行いアクロメリン酸 A (5) を得た (Scheme 19)。



Scheme 19

## 第2節 アクロメリン酸Bの合成

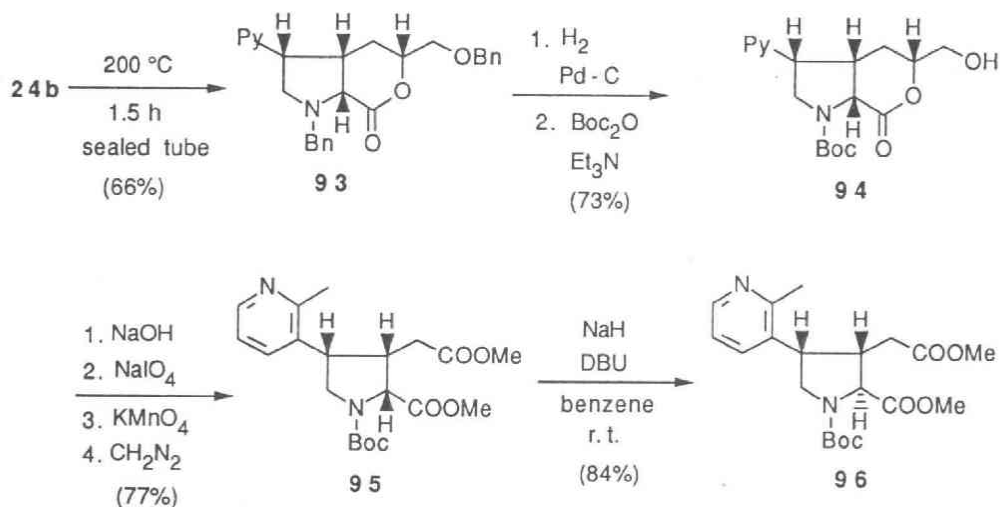
アクロメリン酸A合成に準じて、分子内[1,3]-双極付加反応を基軸とするアクロメリン酸B(6)の合成を行った。原料となる3-エチニル-2-メチルピリジン(27b)は、文献既知の2-アセチル-3-メチルピリジン<sup>57)</sup>(92)から合成した。*n*-BuLiの作用によって形成したアセチリドを、HMPA存在下(*S*)-*O*-ベンジルグリシドールと反応させてアセチレンアルコール(26b)を84%の収率で得た。Lindlar還元、それに次ぐアジリジン形成反応により、収率60%で鍵中間体であるアジリジンエステル(24b)に導いた(Scheme 20)。



Scheme 20

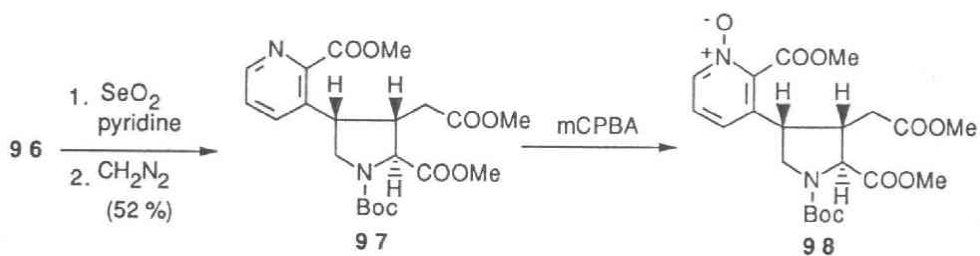
ガラス封管中、24bを200℃で1.5時間加熱することにより単一の環化付加体としてピロリジンラクトン(93)を得た。その500 MHz <sup>1</sup>H-NMRスペクトルはアクロメリン酸A合成中間体(81)のそれとよい相関性を示すものであったことから all-*cis* 配置をとっているものと考えた。この考察の正当性は、これより先の変換によりアクロメリン酸B(6)の合成に成功したことによって裏付けられた。付加体(93)をパラジウム炭素触媒存在下、水素と反応させて2つのベンジル基を除去し、ただちに Boc 基によってアミン部を保護してカルバメート(94)とした。ラクトン部を加水分解し、生じる1,2-グリコール部をメタ過ヨウ素酸ナ

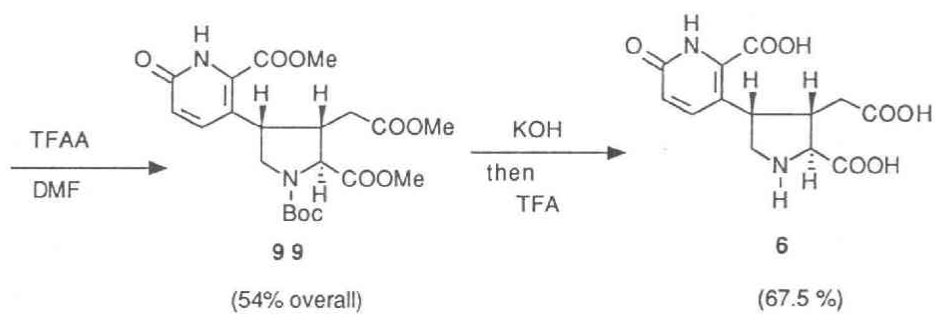
トリウムで酸化的に開裂後、さらに過マンガン酸カリウムで酸化してカルボキシル基とし、これをジアゾメタンでエステル化して *cis*-ジエステル (95) を得た。95 を水素化ナトリウムと DBU から調製した複合塩基とベンゼン中作用して、完全に C-2 位を反転させて *trans*-96 とすることができた (Scheme 21)。



Scheme 21

96 を二酸化セレンで酸化後ジアゾメタンでエステル化して既知のトリエステル (97) とした。以降、既存の方法の適用により困難なくアクロメリン酸 B (6) に変換することができた (Scheme 22)。





Scheme 22

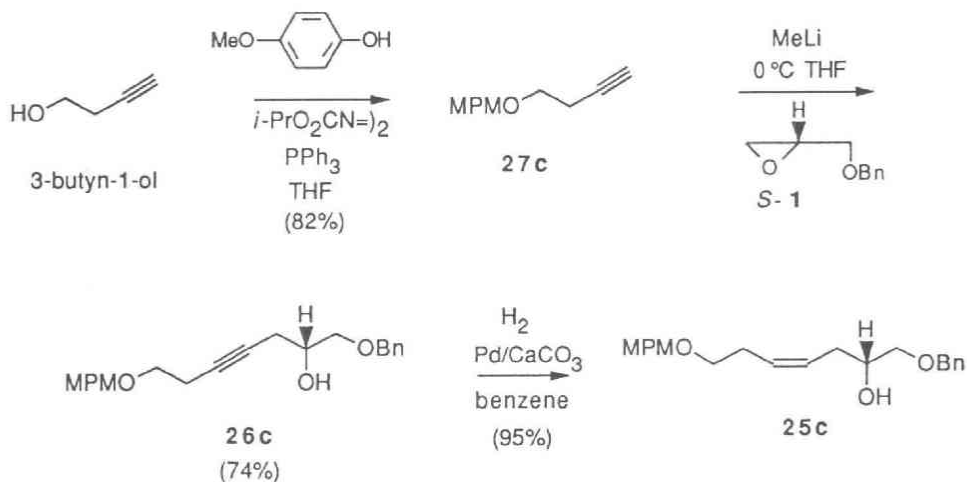
合成品の諸スペクトルデータは報告値と完全に一致した。



### 第3節 カイニン酸の合成

前節で述べたように、エナンチオ制御分子内[1,3]-双極付加反応はカイノイド型アミノ酸骨格合成に極めて有効な手法であることが判ってきた。芳香環だけでなく、カイニン酸(2)やドウモイ酸(6)のようなアルケニル置換基を有するほかのカイノイド型アミノ酸や薬理的にも興味ある誘導体の合成のためにも、アルキル置換基を有する基質についてもこの反応を適用することにした。すでに DeShong ら<sup>17)</sup>によってアセチル基を有する基質については検討がなされていたが、過酷な熱分解反応条件下でかなりの異性化が起こることが示されており、異性化の心配のない 2-アルコキシエチル基を有するアセチレン(27c)を出発原料に選んだ。

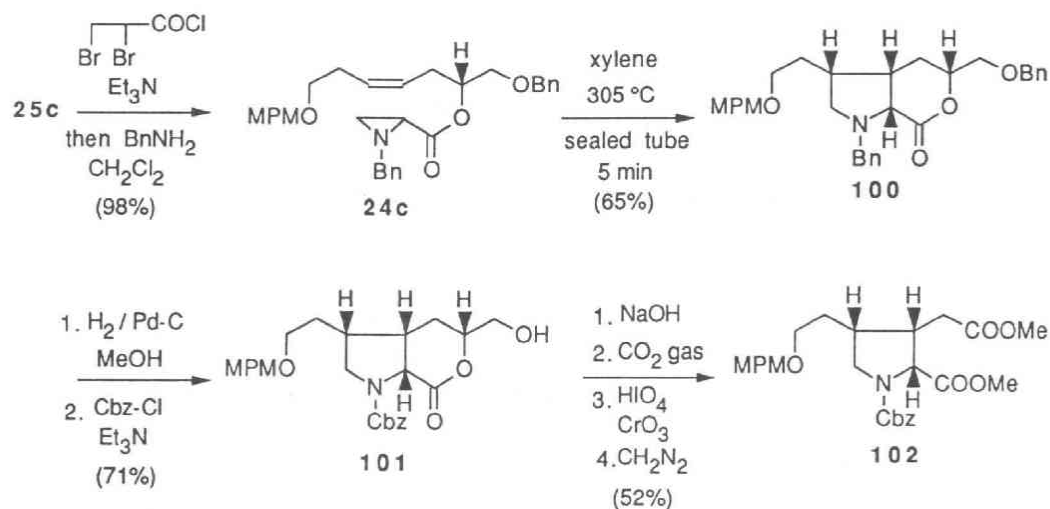
市販の 3-ブチン-1-オールを光延反応条件下<sup>58)</sup>、*p*-メトキシフェノール<sup>58)</sup>と反応させることによりアセチレン(27c)を得た。



Scheme 23

27c をメチルリチウムで処理してアセチリドとし、(S)-O-ベンジルグリシドール(S-1)と反応させることによりアセチレンアルコール(26c)を得た。Lindlar 還元により Z-オレフィンアルコール(25c)とした後(Scheme 23)、アジリジン形成反応を行い高収率で鍵反応基質(24c)を得た(Scheme 24)。熱分解反応は 305 - 310 °C という高温を要したが、5 分間の加熱で完全に原料が消失し 65% の収率で単一の環化付加体(100)を得ることができた。また、これ以下の温度ではアジリジン環の分解反応のみが進行し、付加体(100)は全

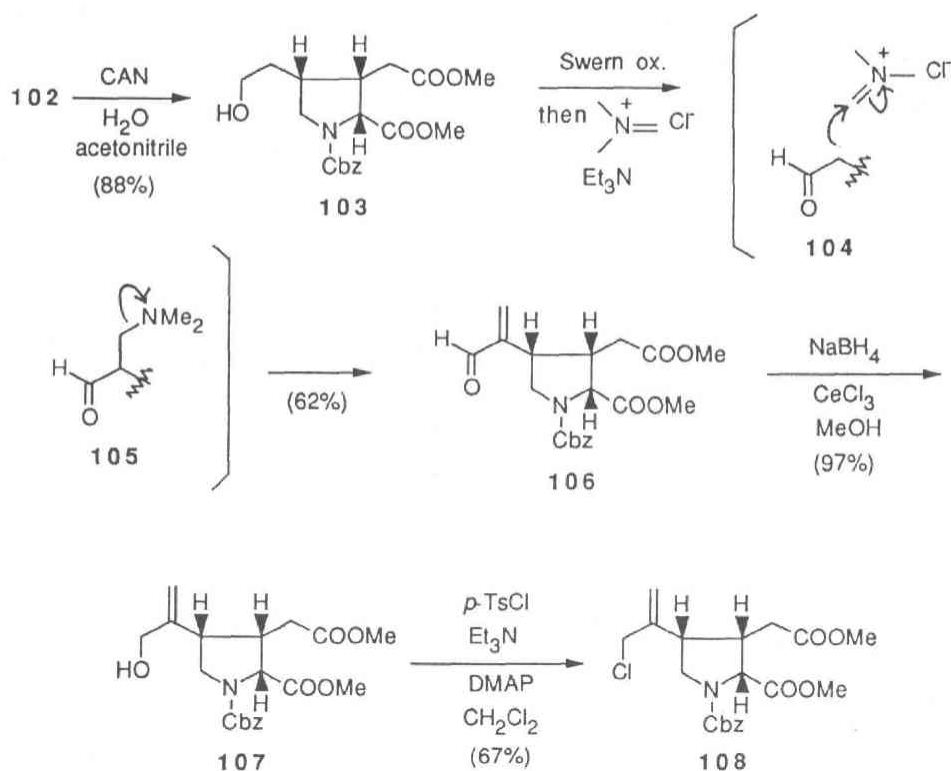
く得られなかった。アクロメリン酸合成の時よりも過酷な条件を必要としたのは、電子吸引性のピリジル基が電子供与性のアルコキシエチル基に置換したことにより、ダイポーラロフィル部の電子密度が増加し、反応性が低下したためと思われる。環化付加体の立体化学はこの段階では決定できなかったが、この後の変換によって **100** は all - cis 配置を有していたことが明らかとなった。



Scheme 24

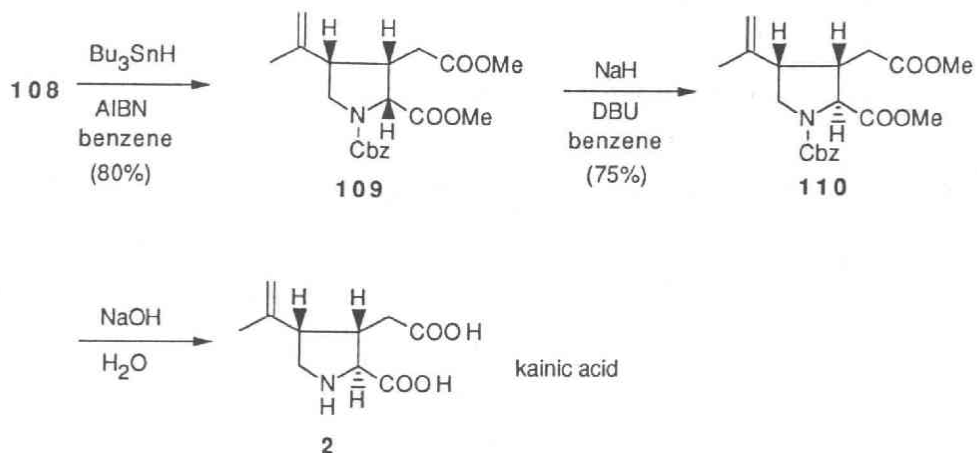
パラジウム炭素を用いる接触還元によって2つのベンジル基を除去した後、アミノ基を benzyl chloroformate によってアシル化しカルバメート (**101**) を収率 71% で得た。水酸化ナトリウムによってラクトン部を加水分解し、生じる 1, 2 - グリコール部を過ヨウ素酸、クロム酸混合水溶液<sup>60)</sup> によって一挙にカルボキシル基へと酸化した後、ジアゾメタンで処理して総収率 52% でジエステル (**102**) を得た (Scheme 24)。

*p* - メトキシフェニル基を ammonium cerium nitrate (以下 CAN と略記する) によって除去してアルコール (**103**) を得た。**103** の Swern 酸化<sup>61)</sup> によってアルデヒド (**104**) とした後、同一容器中に  $\text{Et}_3\text{N}$  および methylenedimethylammonium chloride (Eschenmoser's salt)<sup>62) 63)</sup> を加えると、Mannich 反応とそれに次ぐジメチルアミノ基の  $\beta$  脱離反応が起こり一挙に  $\alpha$  ,  $\beta$  - 不飽和アルデヒド (**106**) が生成してくるを見いだした。



Scheme 25

106 を  $\text{CeCl}_3$  存在下に水素化ホウ素ナトリウムでホルミル基の選択的還元<sup>64)</sup>を行いアリルアルコール (107) とした後, Nicolaou ら<sup>65)</sup>の方法により 4 - ジメチルアミノピリジン (以下 DMAP と略記する) 存在下に, *p* - トルエン塩化スルフォニルと反応させてアリルクロリド (108) を得た (Scheme 25). azobisisobutyronitrile 存在下に水素化トリブチル錫<sup>66)</sup>と処理してラジカル的に還元し, 4 - イソプロペニルピロリジン (109) を得た. 水素化ナトリウムと DBU から調製した複合塩基を, ベンゼン中作用させることにより完全に C - 2 位を反転させて *trans* - 110 とすることができた. これ以前の段階では完全な反転を行うことができなかったことから, カイノイド骨格でのエピマー化は, 4 位置換基が  $\text{sp}^2$  炭素であることが必要であると思われる.



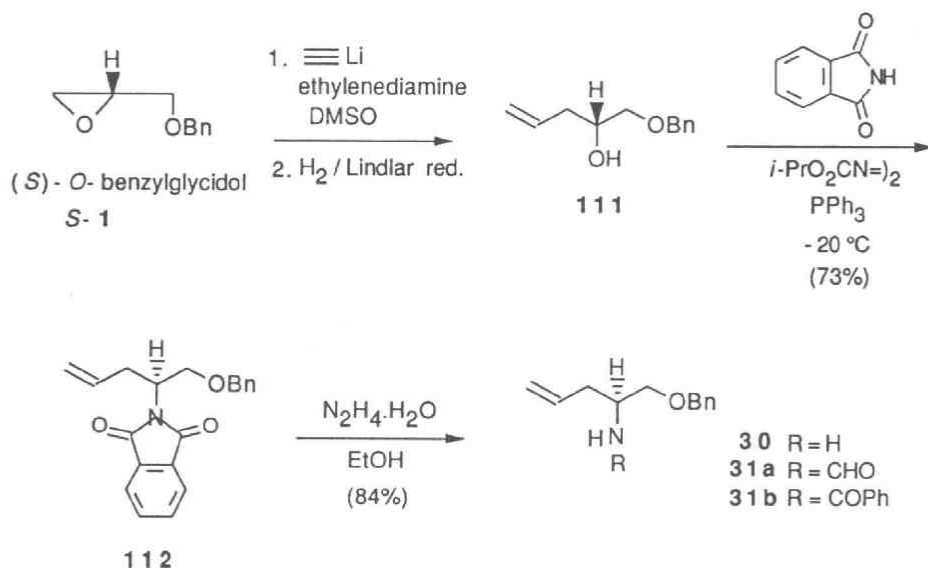
Scheme 26

カイニン酸 ( 2 ) は 110 を水性水酸化ナトリウムと共に加熱することにより得られることが知られている<sup>15d)</sup>ので、ここにカイニン酸 ( 2 ) の形式全合成が達成されたことになる ( Scheme 26 ).

## 第2章 新規オキシアミノ環化反応によるピロリジン誘導体の合成

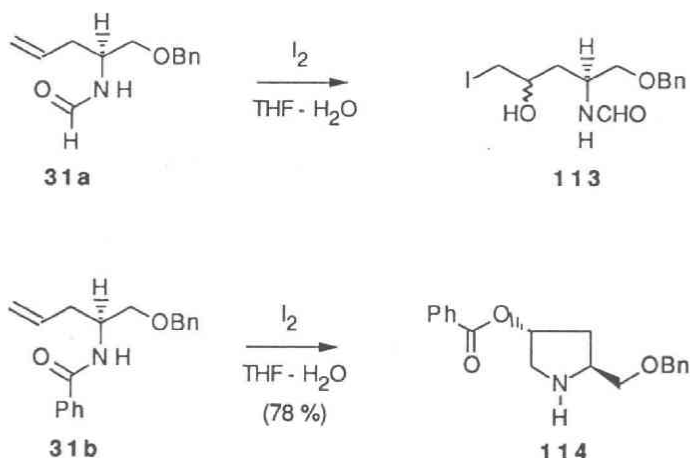
### 第1節 (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシプロリンの立体選択的合成

総論で述べた計画に従い、キラルな不飽和アミンの合成を検討した。(S)-O-ベンジルグリシドール(S-1)より2工程で得られるオレフィンアルコール(111)を、光延法によって-20℃でフタルイミドと反応させてイミド(112)とし、Ing-Manske法によってフタロイル部を除去してアミン(30)を得た。これにacetic formic anhydride及び塩化ベンゾイルを作用させてそれぞれホルムアミド(31a)及びベンズアミド(31b)を得た。



Scheme 27

ホルムアミド(31a)をTHF-H<sub>2</sub>O 1:1混合溶媒中3当量のヨウ素と反応させたところ、予期した反応は進行せずにヨードヒドリン(113)が生成してきた。一方、ベンズアミド(31b)は同一条件で転位体(114)を78%の収率で与えた(Scheme 28)。

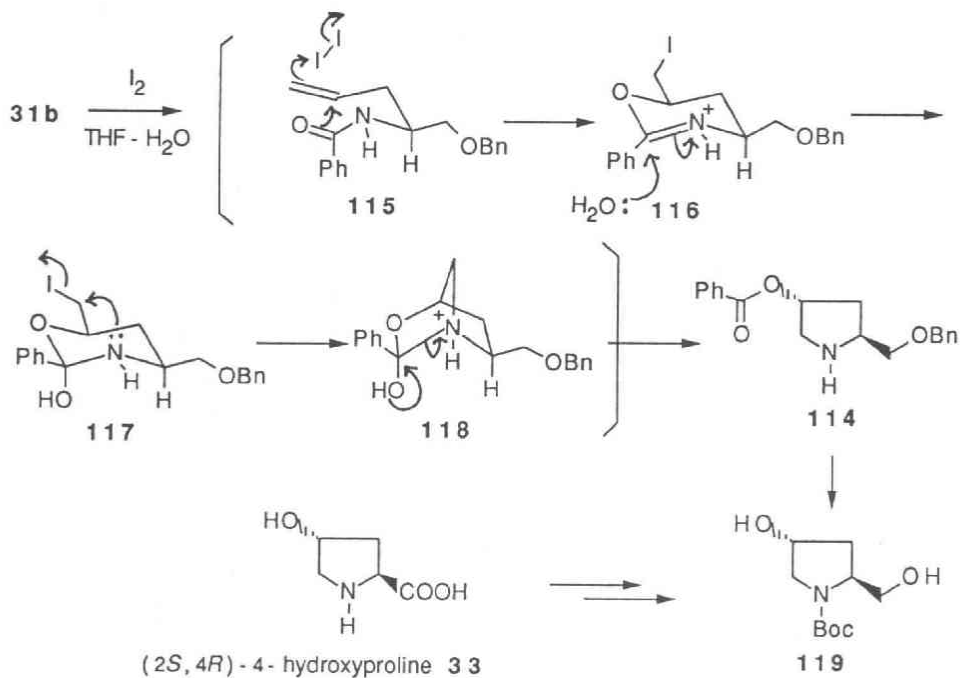


Scheme 28

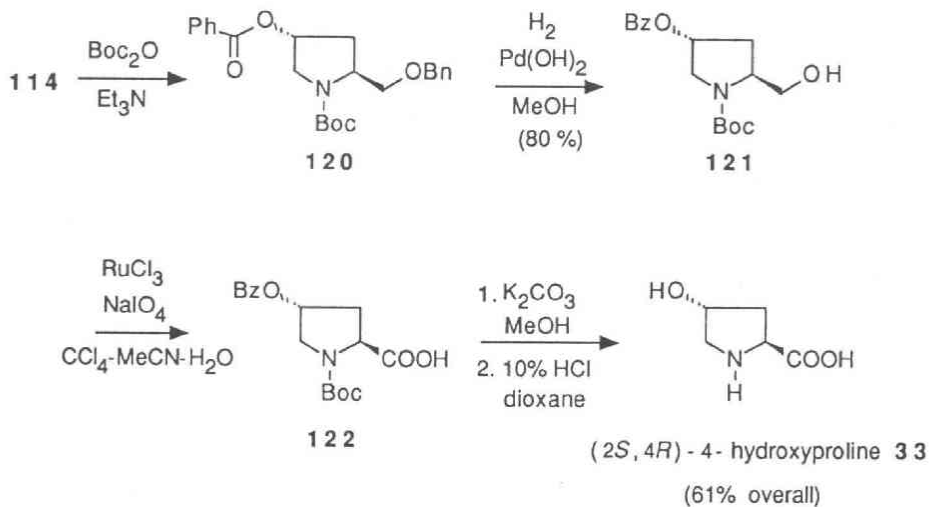
114 の立体化学は  $Boc_2O$  でアシル化した後、脱ベンゾイル化、脱ベンジル化したジオール (119) が、天然 (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシプロリン (33) から調製した標品とその諸性質が完全に一致したことから (2*S*, 4*R*) 配置を有していることを決定した。

この反応は、(1) ヨードニウム中間体 (115) への 6-*exo-trig* 型でのアミド酸素の求核攻撃、(2) ヨードオキサジニウム塩 (116) への水分子の付加、(3) 窒素原子のヨードメチル基への分子内  $S_N2$  攻撃、(4) 立体電子効果<sup>67)</sup>によって制御された窒素の選択的脱離反応が連続して進行したと考えられるが (Scheme 29)、ホルムアミド (31a) がヨードヒドリン (113) を与えるに留まったことはホルミル基では分子内の置換が行えない何等かの要因を有していることを示すもので興味深い知見である。

114 は  $Boc$  で保護した後、脱ベンジル化、次いで Sharpless 法<sup>68)</sup>、すなわち塩化ルテニウム存在下、メタ過ヨウ素酸ナトリウムによってカルボン酸 (122) とした後、脱ベンゾイル化し、最後にカルバメートを除去して (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシプロリン (33) を得た。(R)-O-ベンジルグリシドール (R-1) の大量合成法はすでに確立されているので、非天然型 (2*R*, 4*S*)-4-ヒドロキシプロリン (*ent.*-33) の合成もこの方法によって可能となった。



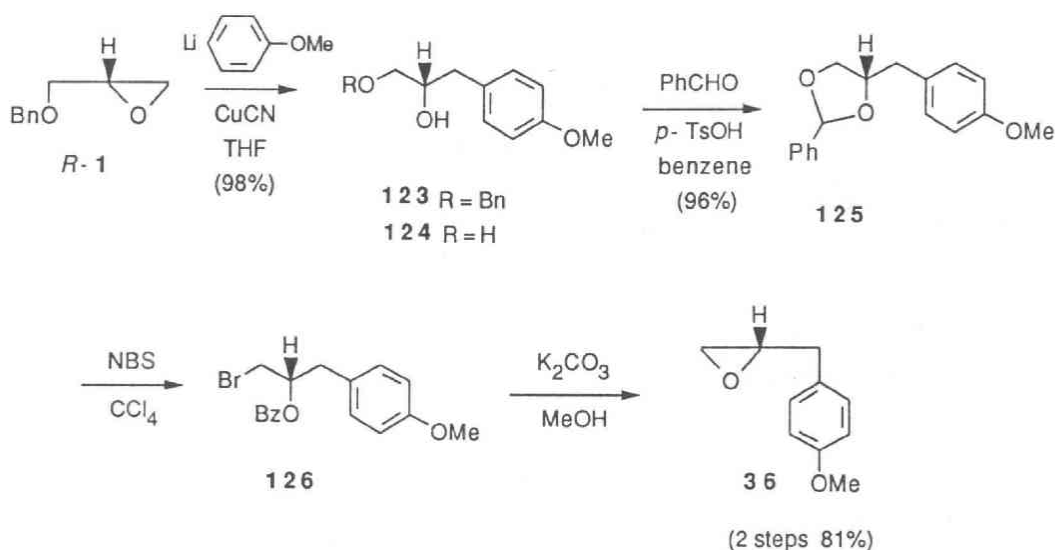
Scheme 29



Scheme 30

## 第2節 アニソマイシンの形式全合成

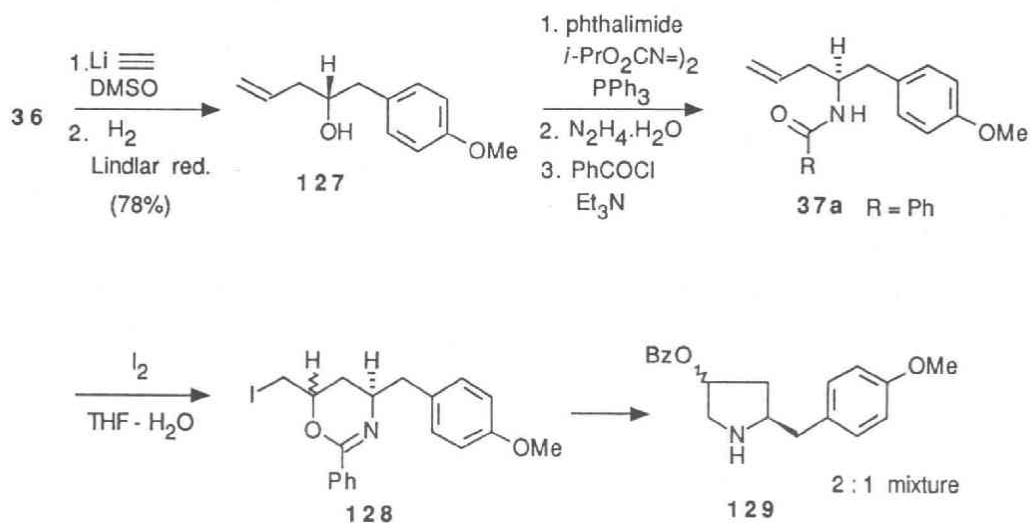
分子内オキシアミノ環化反応の適用によるアニソマイシン重要中間体の合成を以下のように行った。(R)-O-ベンジルグリシドール(R-1)をシアン化銅<sup>69)</sup>存在下、p-メトキシフェニルリチウムと反応させた後、脱ベンジル化しフェニルグリセロール(124)を得た。これを高野らによって確立されたグリシドール合成法<sup>34)</sup>、すなわちベンジリデンアセタール(125)を四塩化炭素中 NBS で処理して不安定なプロモベンゾエート(126)へ変換し、精製することなくメタノール中炭酸カリウムで処理しベンゾイル基の除去と同時にエポキシドを形成させフェニルグリシドール(36)とした(Scheme 31)。



Scheme 31

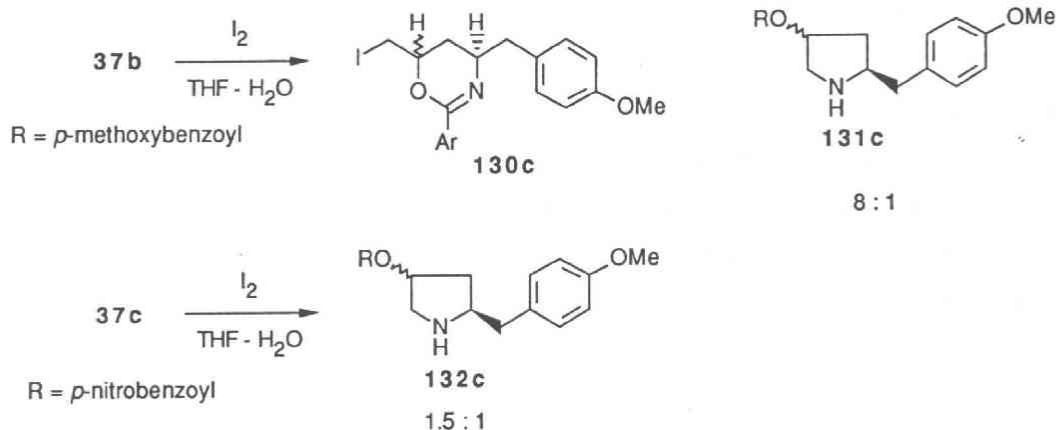
これをリチウムアセチリド・エチレンジアミンコンプレックス<sup>70)</sup>と反応させてアセチレンアルコールとした後、Lindlar 還元によりオレフィンアルコール(127)を得た。光延法によって $-20^\circ\text{C}$ でフタルイミドと反応させてイミド基を導入し、Ing-Manske 法によってフタロイル部を除去し直ちに塩化ベンゾイルを作用させてベンズアミド(37a)へと変換した。THF- $\text{H}_2\text{O}$  1:1 混合溶媒中 3 当量のヨウ素と反応させたところ、反応はヒドロキシプロリン合成のときと異なり極めて遅く、原料の完全な消失には 3 日を要しただけでなく、立体選択性も低下し約 2:1 のジアステレオ混合物(129)を与えた。更に、反応を途中で停止すると不安定なヨードジヒドロオキサジン(128)が得られてきた(Scheme 32)。





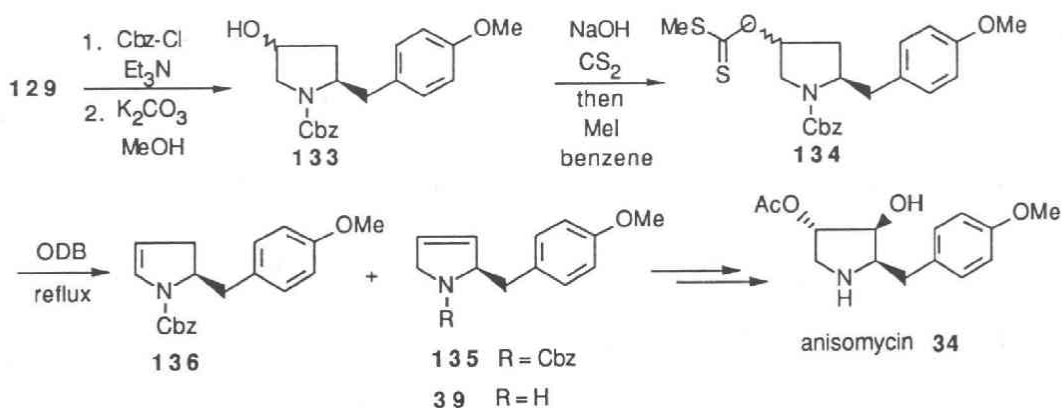
Scheme 32

この基質の反応性を調べるために *p*-ニトロベンズアミド (37b) 及び *p*-メトキシベンズアミド (37c) を合成し、同じ反応に付したところ、興味深いことに *p*-メトキシベンズアミドはさらに反応速度が低下し、完全な原料消失には約 3 週間を要し、安定なヨードジヒドロオキサジン (130) を経由して 8 : 1 のジアステレオ混合物として転位体 (131) を与えたが、*p*-ニトロベンズアミド (37c) は速やかに反応し 1.5 : 1 のジアステレオ混合物 (132) を与えることが判った (Scheme 33)。これらの実験結果から、不飽和アミンのアミド誘導体のヨウ素との反応には隣接する置換基とアミドの性質との複雑な立体及び電子的な相互作用が関与していることが示唆された。



Scheme 33

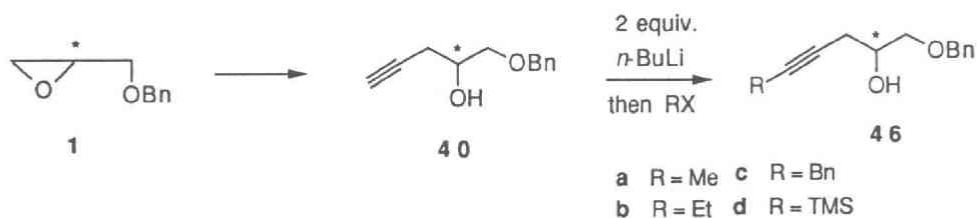
アニソマイシン合成中間体である 3-ピロリン (39) とするためには 4 位酸素官能基を足場として位置選択的な脱水反応を行えばよく、4 位のキラリティーは特に問題にならないのでジアステレオ混合物を分離することなく用いた。種々の検討の結果キサントゲン酸エステル (134) の熱分解反応<sup>71)</sup>が最もよい結果を与え、6.2:1 の選択性で 3-ピロリン (135) と 2,3-ジヒドロピロール (136) を与えることが解った。(135) を加水分解して、アニソマイシン重要中間体 (39) を得た (Scheme 34)。以上のように新規オキシアミノ環化反応を活用して、ベンジルグリシドールからのアニソマイシンの形式全合成を達成した。



Scheme 34

### 第3章 新規ジヒドロフラン形成反応を利用するムスカリンの高効率合成

総論でも述べたように、高野らによって見いだされた緩和な条件下でのアセチレン転位反応の一般性を検討するために種々の置換アセチレンを合成した。O-ベンジルグリシドール(1)より1工程で得られるアセチレンアルコール(40)を2当量の *n*-BuLi で処理してアセチリドとし、HMPA 存在下にヨウ化メチル、臭化エチル、塩化トリメチルシラン、臭化ベンジルと反応させて対応するアセチレンアルコール(46a, b, c, d)を得た。



Scheme 35

室温下、また未反応のときは 60 °C に加熱下にジメチルスルフォキシド(以下 DMSO と略記する)を溶媒として2当量の *t*-BuOK を作用させたところ、46d は Brook 型 転位成績体(137)を、46c は複雑な分解物を与えた。メチル体(46a)、エチル体(46b)についても予期した転位成績体は得られなかったが、それぞれ 90%、25% の収率で分子内でアルコキシドがアセチレン部に攻撃したと思われるジヒドロフラン誘導体(48a, b)を与えることを見出した(Table 2)。

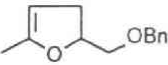
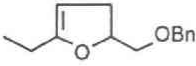
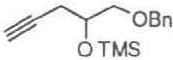
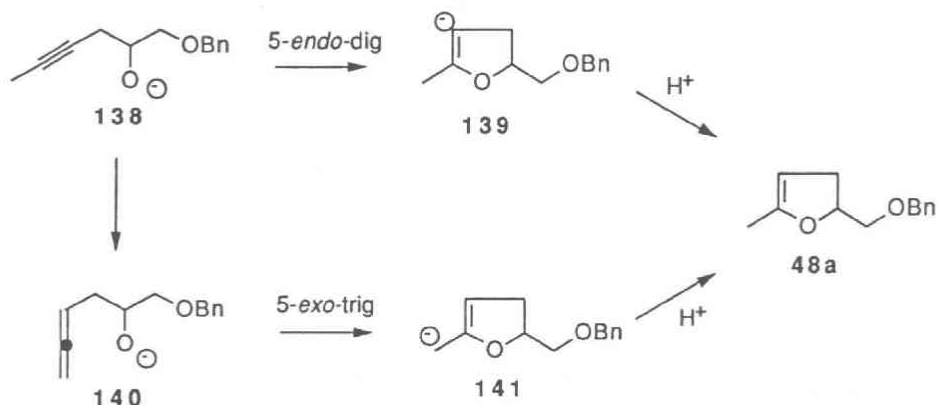
		temp.	product	yield (%)
a	R = Me	60 °C	 <b>48a</b>	90 - 95
b	R = Et	60 °C	 <b>48b</b>	20 - 30
c	R = Bn	60 °C	dec.	
d	R = TMS	r. t.	 <b>137</b>	60

Table 2

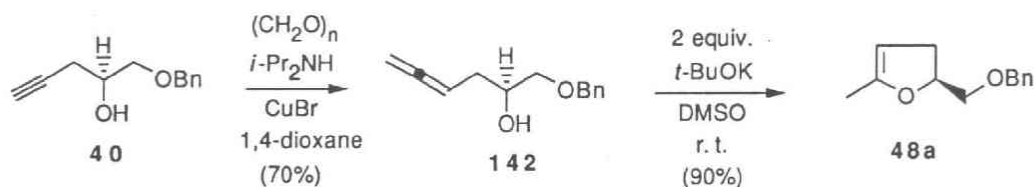
分子間でのアセチレンに対するアルコキシドの付加によるビニルエーテル形成反応は古くか

ら知られているが、分子内での例はほとんどなく、Baldwin 則<sup>72)</sup>からも直接アセチレン部が攻撃される機構には疑問が持たれた。アセチレン転位反応についてはアレンを経由する機構が提唱されており<sup>73)</sup>、この場合もアレンに対する反応を仮定すれば Baldwin 則で許容の 5 - *exo* - *trig* となる (Scheme 36)。



Scheme 36

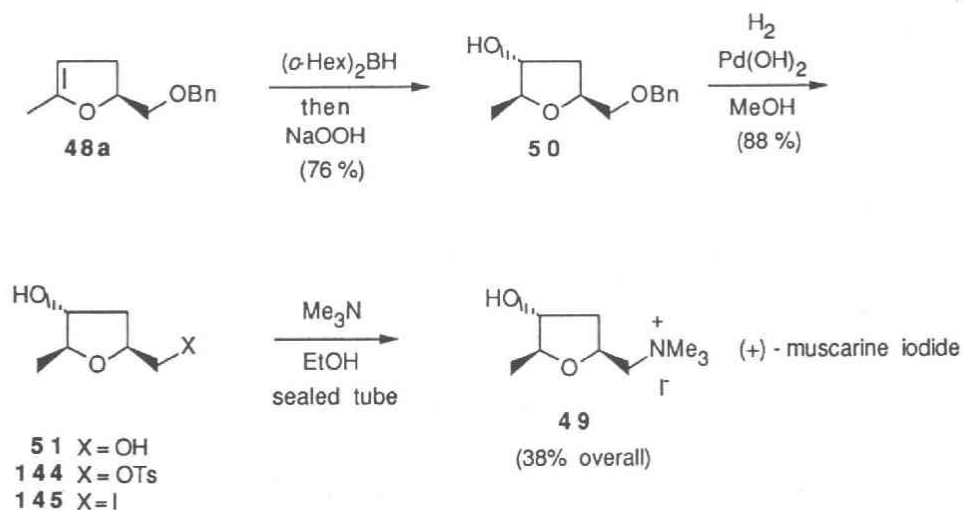
そこで、Crabbe ら<sup>74)</sup>の条件、すなわち、*i*-Pr<sub>2</sub>NH、臭化銅、パラホルムアルデヒドとともにジオキサン中加熱することにより、アレンアルコール (142) を得た。これを DMSO を溶媒として 2 当量の *t*-BuOK を作用させたところ、室温でも速やかに反応が進行してほとんど副生物を生ずることなくジヒドロフラン (48a) が得られた<sup>75)</sup> (Scheme 37)。このことから水酸基の関与はほとんどなく、立体障害のより少ない側から塩基の攻撃が起こり異性化が進行するものと推定した。



Scheme 37

次いで、著者はジヒドロフラン<sup>76)</sup> (48a) よりムスカリン (49) の合成を検討した。ムスカリンに要求される立体化学を導入するためにジシクロヘキシルボランでハイドロボレーショ

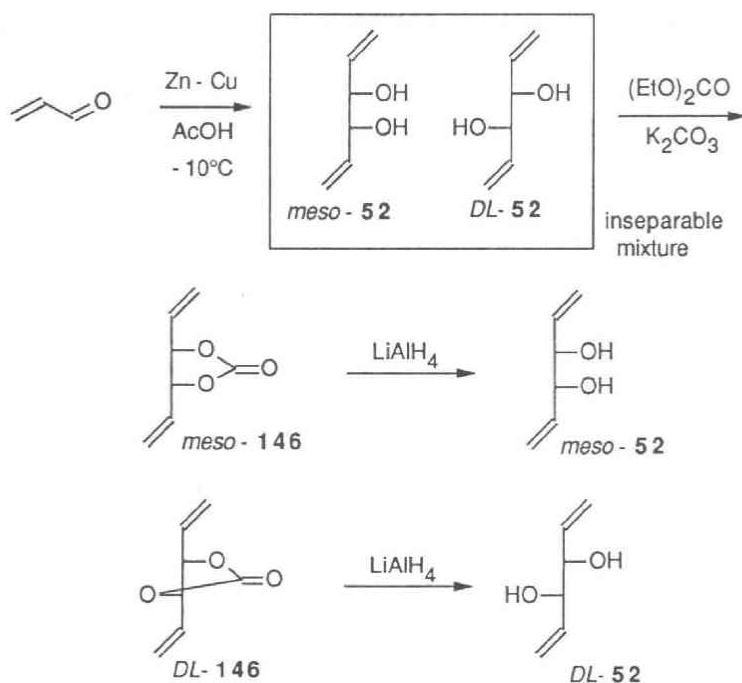
ン反応を行った後、直ちに水酸化ナトリウム、過酸化水素水で処理してテトラヒドロフラン (50) を得た。接触水素化分解によって既知のジオール (51) に導き、これより困難なくムスカリン (49) に誘導できた。すなわち、1 級水酸基の選択的トシル化後、ヨウ化ナトリウムで処理してヨウ素体 (145) とし、これを封管中トリメチルアミンと反応させて (+) - ムスカリン iodide (49) の合成を達成した。



Scheme 38

第4章 *Meso* 及び *DL* <sup>45)</sup>型対称 1, 2 - ジビニル - 1, 2 - エチレングリコールからの  
キラル素子の合成

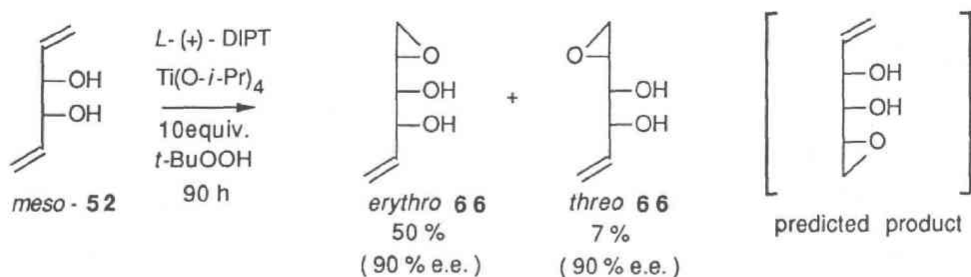
文献記載の方法によって調製した 1, 2 - ジビニル - 1, 2 - エチレングリコール (52) を分離するために 1, 2 - グリコール部をアセトニド, アセテート, シクロヘキシリデンケタール, ジベンゾエートへと変換したが, いずれも分離困難なジアステレオ混合物を与えた. 唯一, 炭酸カリウム存在下炭酸ジエチルを作用させて得られたサイクリックカーボネート (142) がシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって容易に分離できることが分かった. 52 の水溶性が極めて高いために加水分解条件は適用できず, 水の使用を極力抑えた  $\text{LiAlH}_4$  還元によってカーボネート部を除去して *meso* - 52 及び *DL* - 52 を得た (Scheme 39).



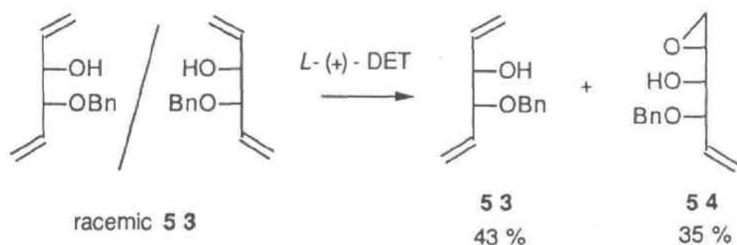
Scheme 39

次いで, それぞれについて香月 - Sharpless 酸化反応をおこなった. 触媒量の  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  を用いる条件ではいずれの基質でも酸化成績体はほとんど得られず, 有効な反応を行うためには 1 当量以上の  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  を必要とした. *meso* - 52 は 1 - 2 当量の TBHP ではほとんど反応が進行せず, 10 当量以上の TBHP が存在してはじめて有効な反応の進行が認められた

( Scheme 40 ).

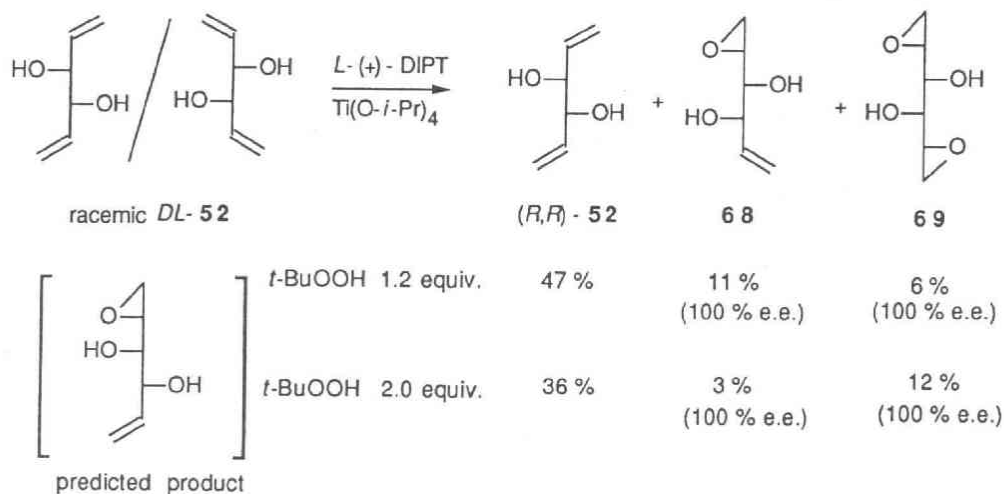


Schmidt 1986

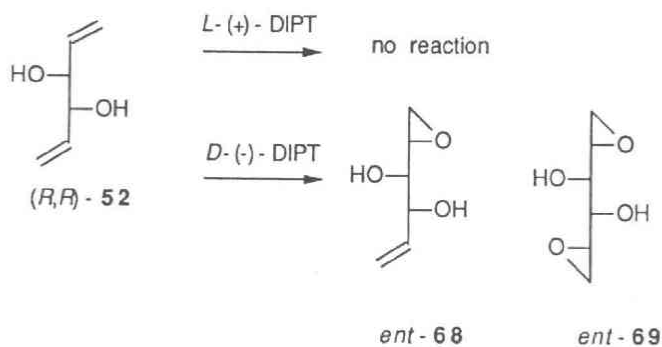


Scheme 40

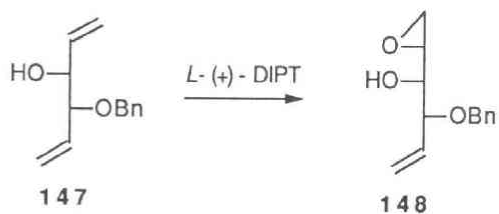
上述に比し *DL* - **52** では 1 当量の TBHP でも速やかに反応が進行し, *meso* - **52** の反応では生成しなかったビスエポキシドも得られた. また TBHP の量を増加するとモノエポキシドとビスエポキシドの生成比が逆転した. さらに (*R,R*) - **52**<sup>77)</sup> の反応を行ったところ, *L*-(+)-DIPT では全く反応が進行せず, *D*-(*-*)-DIPT 存在下では速やかに反応が進行して酸化成績体を与えた (Scheme 41 ).



Scheme 41



Schmidt 1986



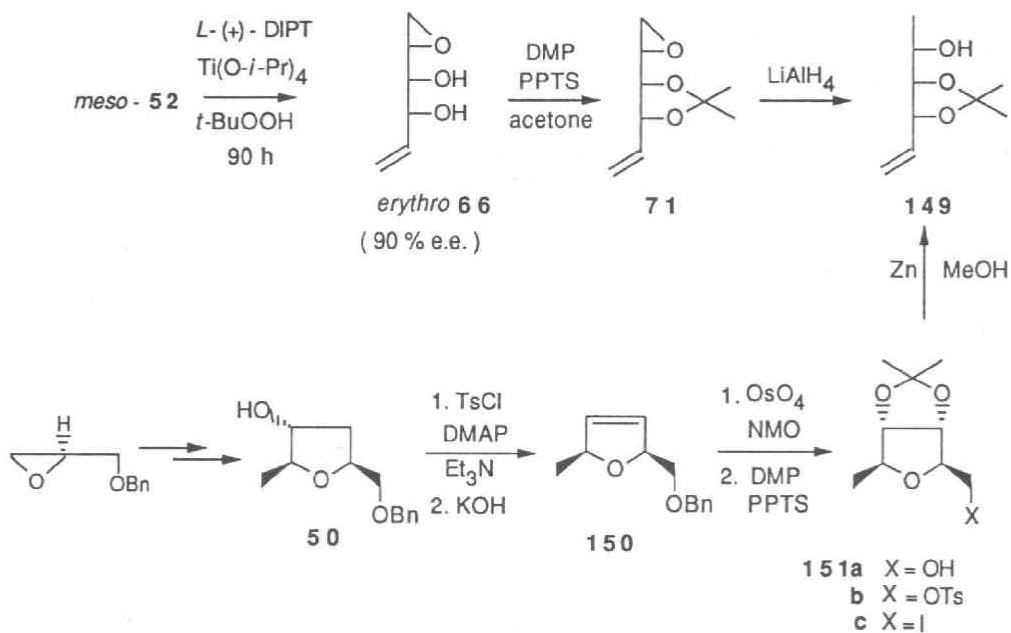
match to the prediction

Scheme 42

各種成績体の立体化学は次のようにして得た標品との直接比較によって決定した。すなわち 66 は、エポキシドの還元成績体 (149) が、ムスカリン合成中間体 (50) より誘導した

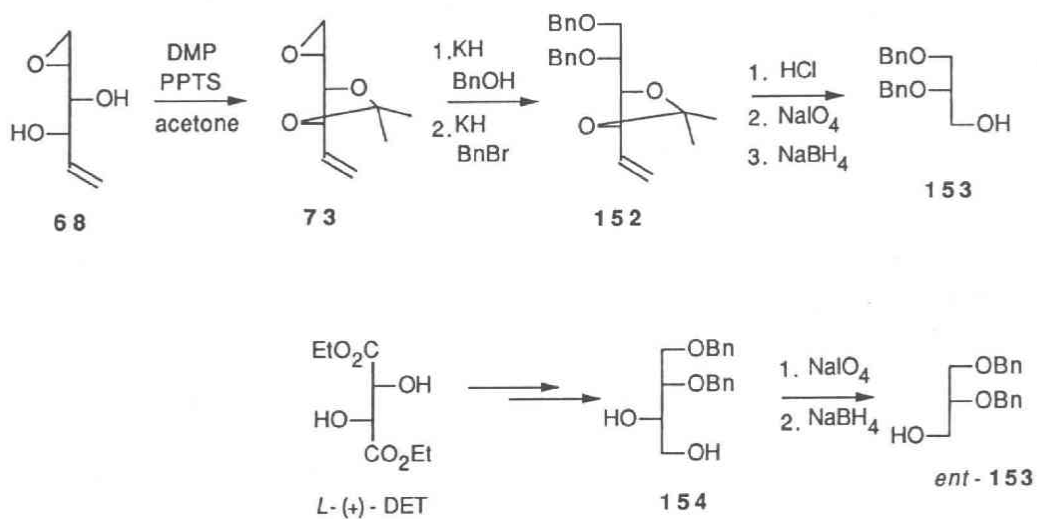


149 と諸性質が一致したことから (3*R*, 4*S*, 5*S*) 配置を有していることを決定した (Scheme 43).

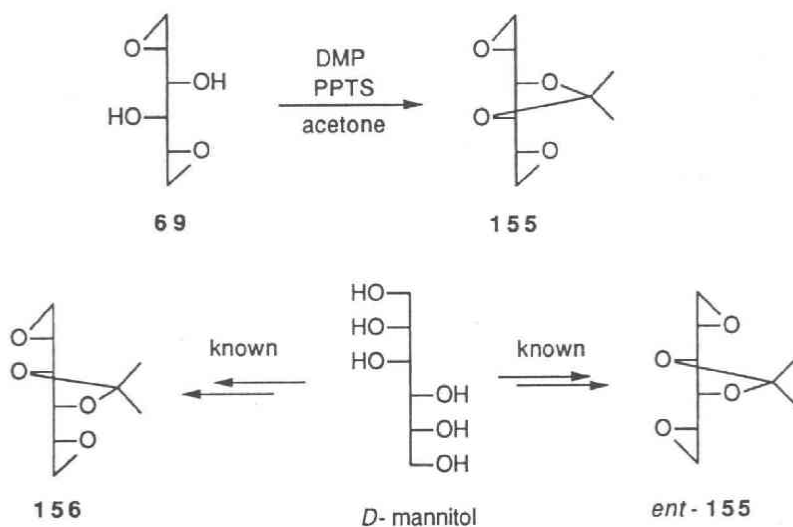


Scheme 43

また 68 はその分解誘導体が (+) - 酒石酸エチル<sup>81)</sup>から誘導されるジベンジルグリセロール<sup>82)</sup> (153) と一致したことから (Scheme 44), 69 は *D* - マンニトール<sup>83)</sup>から誘導される 2 種のビスエポキシド (155) 及び (156) との比較によってそれぞれの立体化学を決定した (Scheme 45).



Scheme 44



Scheme 45

特に強調すべきことは この反応によって得られてくるエポキシドの立体化学がこれまで知られていた経験則とは逆の選択性でしかも 90 - 100% のエナンチオ選択率<sup>84)</sup>であることである。

香月 - Sharpless 酸化反応の有用性はすでに確立されていることには異論がないが、その反応機構の詳細はほとんど判っていない。この反応の高度な選択性の主要因となり得る触媒の構造は、速度論的及び分光学的検討によりチタンの二核錯体であると推定されてきていたが、確定することはできなかった。Sharpless らは  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  と酒石酸アミドを混合して得た錯体 (157) を合成し、その X 線結晶構造解析<sup>85)</sup>を行い、その実験事実に基づいて、配位力の弱いカルボニルやアルコキシドが酸化剤の TBHP や基質のアリルアルコールと置換した二核錯体 (158) を活性錯体と推定し、このモデルを用いて香月-Sharpless 酸化反応のあらゆる実験結果を説明してきている (Figure 3)。

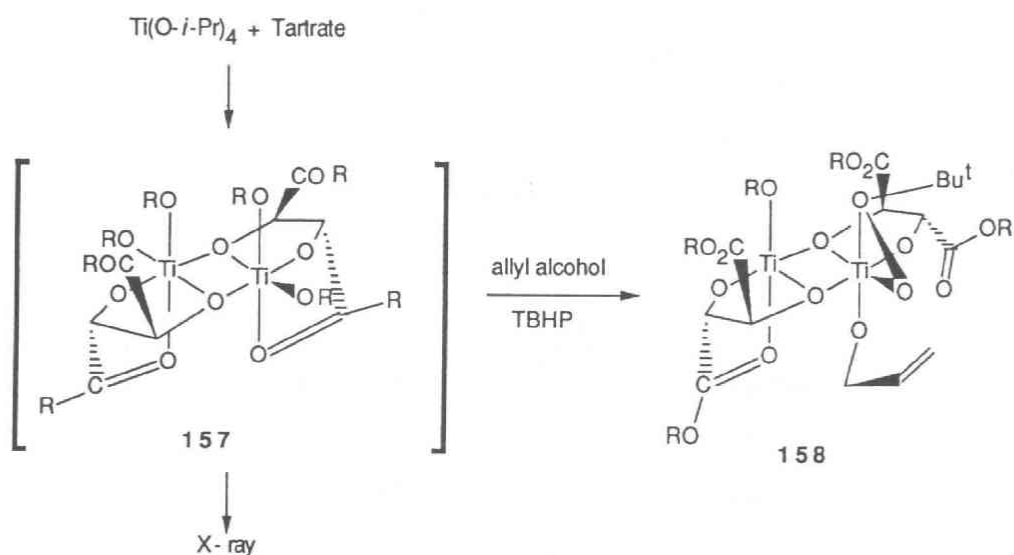


Figure 3

一方、1989年 Corey はSharpless らの実験結果に基づく反応機構に対し論理的見地からの仮説を提出した。それは、種々の1, 2-グリコール不斉配位子の不斉誘起効果の検討の結果から導かれたエステル基の重要性を強調したもので、1) 二量体にTBHPが配位した錯体にアリルアルコールが接近し二量体が2つのイオン対に解離する、2) アリルアルコール由来の水酸基がチタニウムとの配位結合とリガンドのエステル基との水素結合の二重の制御によってオレフィン部が固定され、3) 高いエナンチオ選択性及び立体選択性を発現して酸化反応が進行し、4) 生成したグリシドールがイオン性単量体錯体から解離すると同時にもう一方のイオン性単量体と会合し再び二量体を形成するという動的な機構であった。

著者の結果をそれぞれの機構に当てはめ、分子モデルを用いて考察してみたところ、DL 型基質の場合は単量体モデル、二量体モデルのいずれでも説明可能であるが、メソ型基質では立体干渉のため二量体モデルでの説明が困難となってくる (Figure 4).

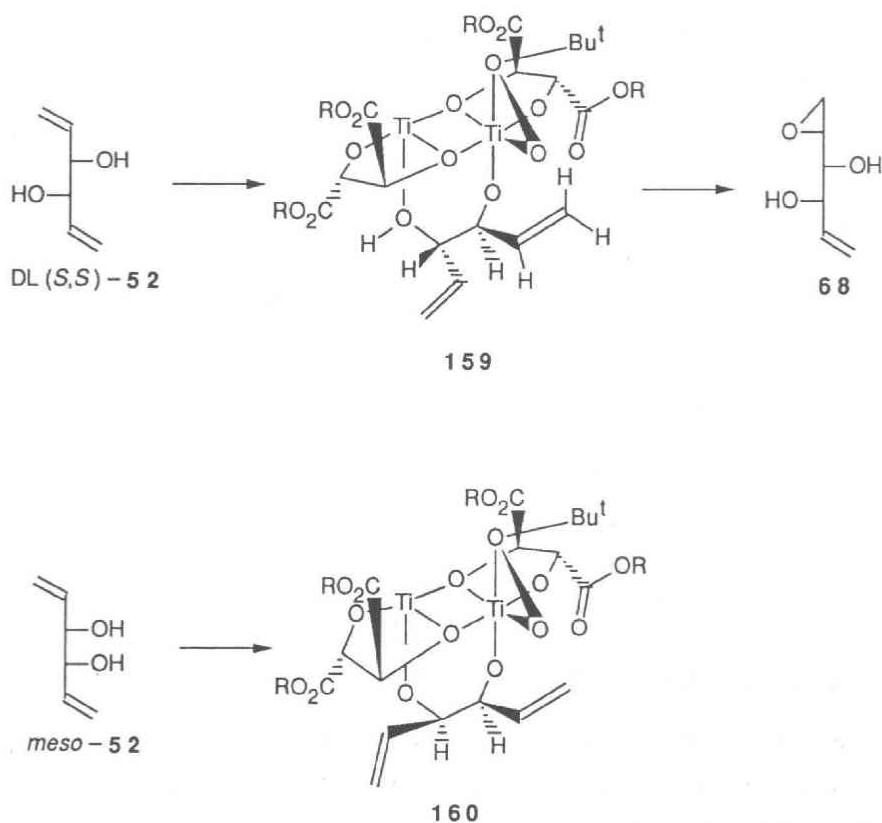


Figure 4

著者の反応は 1, 2-グリコール基質の Sharpless 酸化反応という特殊な場合ではあるが, Corey によって指摘された水素結合の重要性を考慮にいれることによって DL 型基質, メソ型基質の反応結果のいずれも単量体錯体モデルで良く説明できる。

4 価の Ti イオンは 6 配位の正 8 面体錯体を形成することが知られている。TBHP が酸化反応に有利なバタフライ型配位をとると仮定すると、酒石酸エステル及び 1, 2-ジオールのキレーションにより生成してくる幾何異性体は 8 種類を考えればよい (Figure 5)。

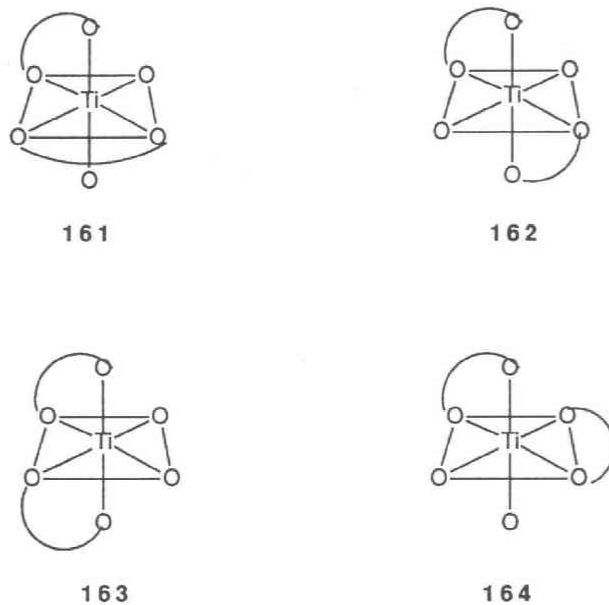
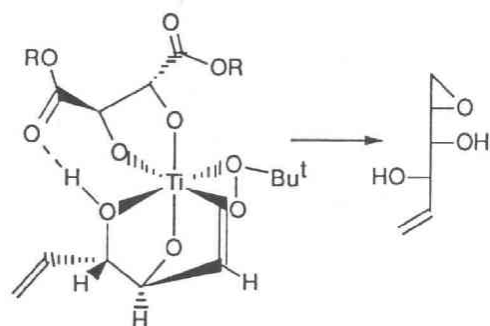
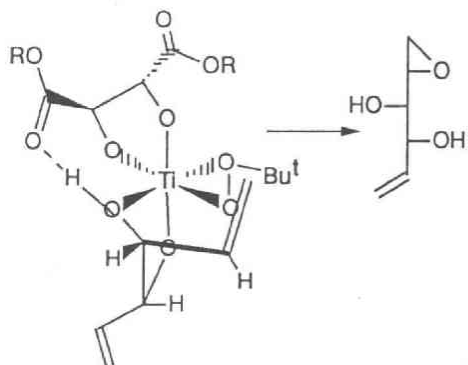


Figure 5

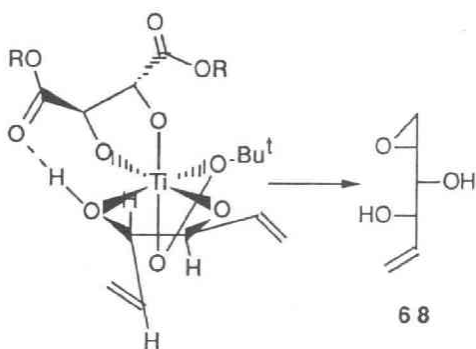
ここで  $C_2$  対称性を有する *DL* 型ジビニルエチレングリコールではその対称性により 1 つの対掌体につき 2 種類の異性体しか生成してこない. *racemic DL-52* の反応では 165, 166, 167, 168 の 4 種の異性体の差について考えればよいことになる. 分子モデルから予想される反応性は実験結果とよい一致を見る (Figure 6).



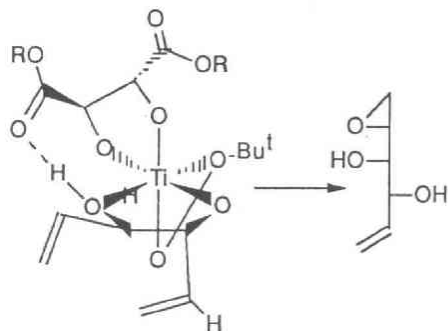
(*S,S*)-diol less reactive 165



(*R,R*)-diol less reactive 167



(*S,S*)-diol reactive 166



(*R,R*)-diol less reactive 168

Figure 6

一方、メソ型ジオールは8種類の異性体について考えなければならないが、オレフィン部と酸化剤の有効なオーバーラップを考慮すると、169, 170, 171, 172 の4種類の異性体間の差を考察すればよい。*DL* 型ジオールに比べて分子モデルでも微妙な違いしか認められなくなってくるが、これが立体選択性及びエナンチオ選択性の低下につながったとすると説明がつく (Figure 7)。

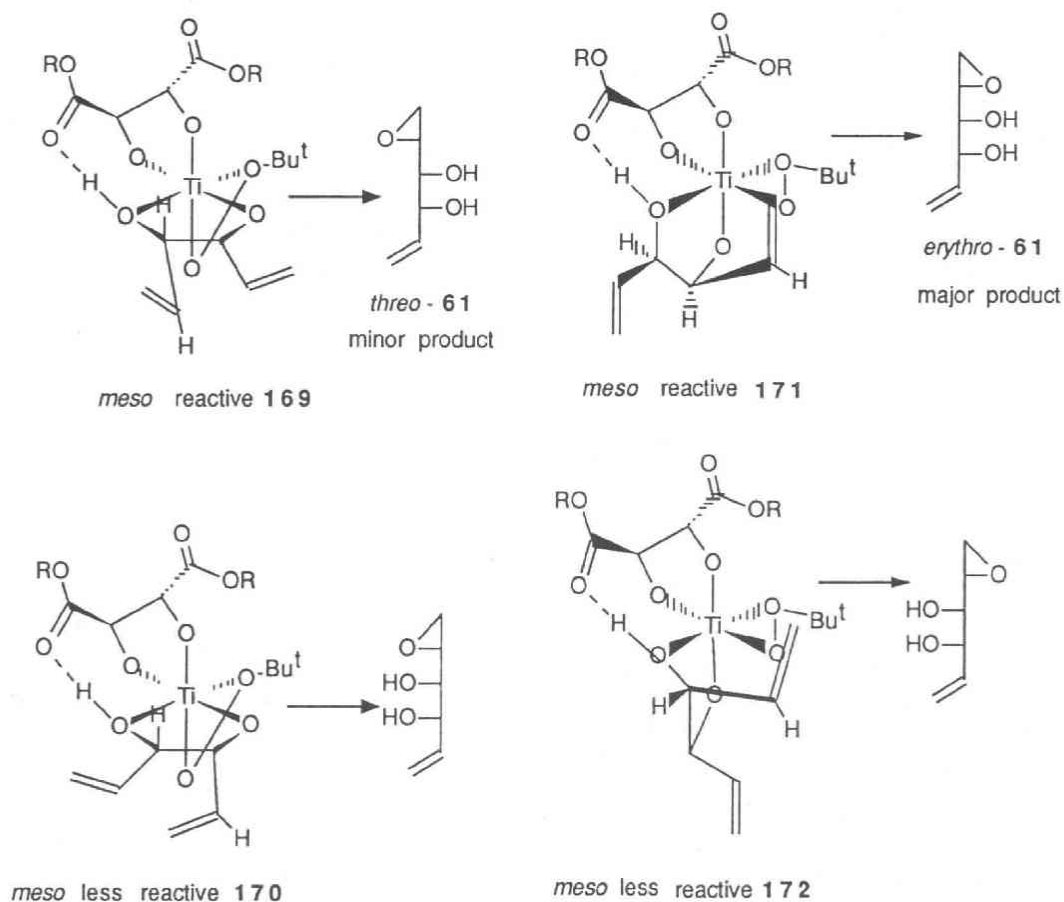


Figure 7

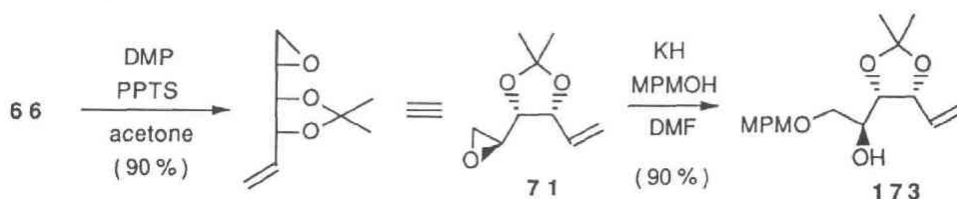
著者の実験は速度論的及び分光学的データはないが、これまでの機構では説明のできない結果が得られていることから以上のような機構を推定している。今後様々な 1, 2 - ジオール基質の反応性について検討を行い、一般性を検討すると共に有用なキラル素子の開発につながるように発展させて行きたい。

## 第5章 新規キラル素子を利用する *Threo* 及び *Erythro* - スフィンゴシンの 立体選択的合成

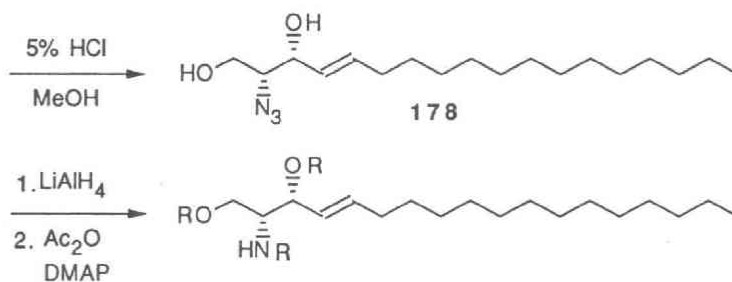
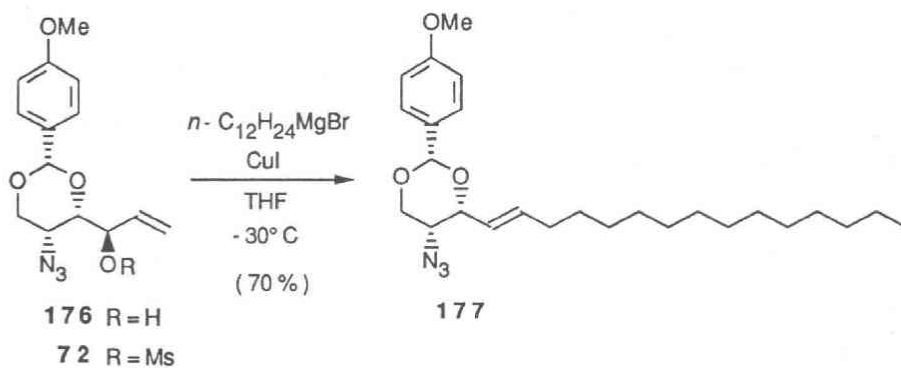
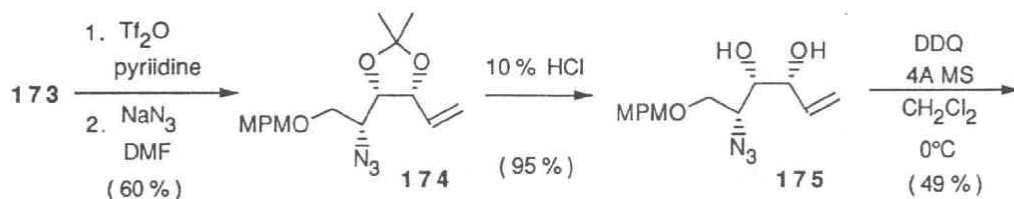
### 第1節 *Threo* - スフィンゴシンの合成

*meso* - グリコール (*meso* - 52) から調製したモノエポキシド (66) をキラル出発原料とする *threo* - スフィンゴシン (*threo* - 70) の合成をつぎのように検討した。スフィンゴシンの合成において最も問題になるのはオレフィン, 2級水酸基, アミン, 1級水酸基という連続して存在する官能基の導入をいかに効率的にデザインするかということであるが, すでにこの素子には複数の官能基化がなされており, 立体化学の制御は困難なく行えると考えられることから, 最も重要な課題は複数の類似した官能基の反応性を制御するための操作, すなわち保護, 脱保護の過程をいかに最小限にとどめるかということである。具体的には 1, 2 - ジオール, 1, 3 - ジオールの保護が問題であるが, それは米光<sup>86)</sup>によって開発された機能性保護基, *p* - メトキシベンジルエーテルによって解決を図ることとした。

61 を DMF 中 *p* - メトキシベンジルアルコールと水素化カリウムによって生成したアルコキシドと反応させて *p* - メトキシベンジルエーテル (173) を得た。生成する 2級水酸基をトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (以下  $\text{ Tf}_2\text{O}$  と略記する) によって不安定なトリフレート<sup>87)</sup>へと変換後, 単離精製することなく DMF 中アジ化ナトリウムと反応させてアジド (174) を得た。アセトニド部を加水分解後, 4A モレキュラーシーブ存在下 dichlorodicyanoquinone (以下 DDQ と略記する) を作用させて 176 を得た。次いで水酸基をメシル化し, ヨウ化銅存在下臭化ラウリルより調製した Grignard 試薬を反応させて  $\text{C}_{12}$  単位を導入した。177 の 500 MHz  $^1\text{H}$  及び 125 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR から対応する *Z* 体由来のシグナルは検出できなかったことから, オレフィン転位反応<sup>88)</sup>は極めて立体選択的に進行し, *E* 配置を与えたことが解った。加水分解によるアセタール部の除去, それに次ぐアジドの還元により *threo* - スフィンゴシン (*threo* - 70) の合成を達成し, またそのトリアシル体 (179) に誘導して諸性質を同定した (Scheme 46)。







**70** R = H *D-threo*- sphingosine

mp 82-84 °C  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} + 2.58^\circ$  (c 0.58, CHCl<sub>3</sub>)

[ lit. <sup>51)</sup> mp 84-85 °C  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 2.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) ]

**179** R = Ac Triacetyl *D-threo*- sphingosine

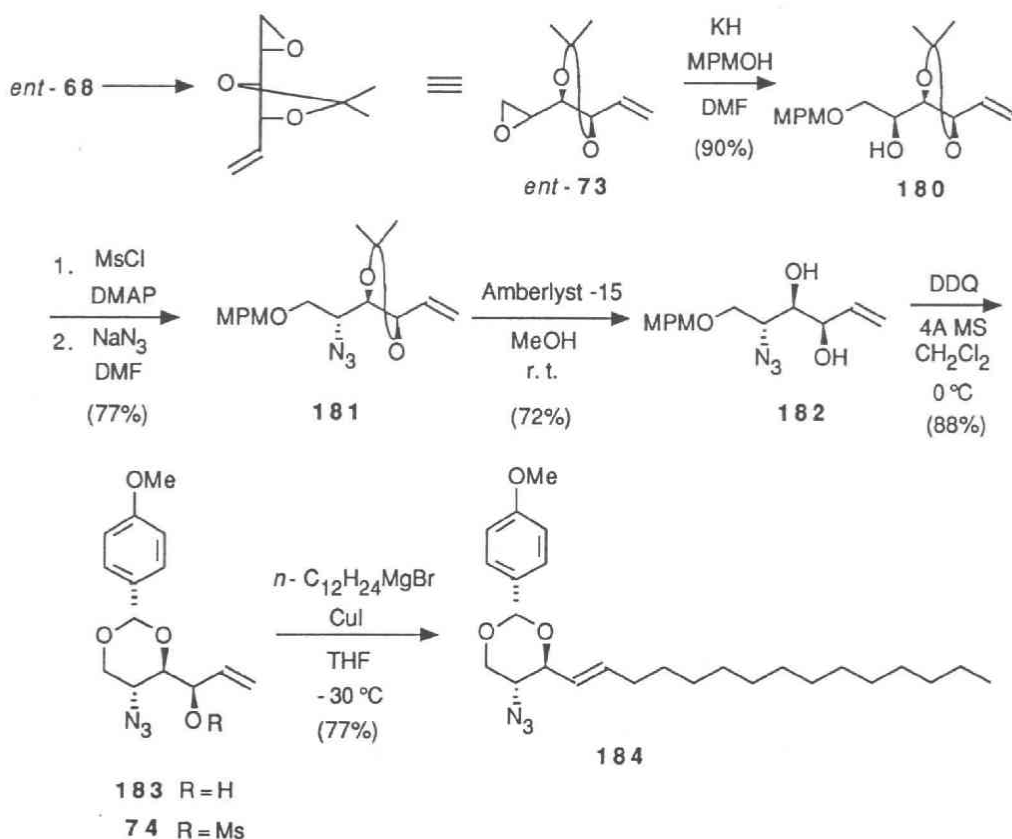
mp 41-42 °C  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 8.9^\circ$  (c 0.79, CHCl<sub>3</sub>)

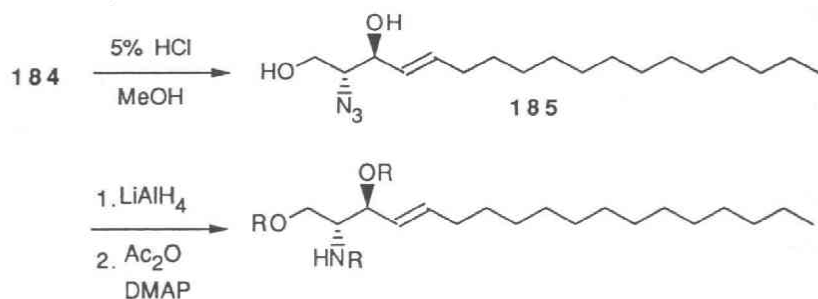
[ lit. <sup>51)</sup> mp 41-42 °C  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 8.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) ]

Scheme 46

## 第2節 Erythro - スフィンゴシン の合成

erythro スフィンゴシン (erythro - 70) の合成は threo - スフィンゴシン (threo - 70) 合成と同様に行った。p - メトキシベンジルエーテルにアジド基を導入するにはメシレートでも可能であり収率も向上した。おそらく5員環アセトニドによる遮蔽がなくなったためと思われる。DDQ による酸化的アセタール形成反応も速やかに進行し、高収率でアセタールを与えた。水酸基をメシル化し、ヨウ化銅 存在下臭化ラウリルより調製した Grignard 試薬を反応させて C<sub>12</sub> 単位を導入した。184 の 500 MHz <sup>1</sup>H 及び 125 MHz <sup>13</sup>C NMR から対応する Z 体由来のシグナルは検出できなかったことからオレフィン転位反応は極めて立体選択的に起こり E 配置を与えたことが解った。加水分解によるアセタール部の除去、それに次ぐアジドの還元によって erythro - スフィンゴシン (erythro - 70) の合成を達成した (Scheme 47)。





**70** R = H *L*-erythro - sphingosine

mp 80-82 °C  $[\alpha]_D^{26} - 2.72^\circ$  (c 0.81, CHCl<sub>3</sub>)

[ lit. <sup>511</sup>) mp 81-82 °C  $[\alpha]_D^{24} - 2.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) ]

**186** R = CH<sub>3</sub> Triacetyl *L*-erythro - sphingosine

mp 100-102 °C  $[\alpha]_D^{26} + 11.9^\circ$  (c 0.85, CHCl<sub>3</sub>)

[ lit. <sup>511</sup>) mp 101-102 °C  $[\alpha]_D^{24} + 12.1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) ]

Scheme 47

## 結 論

著者はキラルグリシドール単位の持つ機能性を開発することによってエナンチオ制御合成の効率性向上を目指した。その結果、既存の分子内 [1, 3] - 双極付加反応へのキラリティー制御の付与法を見出し、カイノイド型アミノ酸、アクロメリン酸 A (5), アクロメリン酸 B (6) 及びカイニン酸 (2) の効率的キラル合成を達成した。またキラル不飽和アミン基質の合成を行うと共に分子内オキシアミノ環化反応を適用することによりキラル 2, 4 - ピロリジン誘導体の効率的合成法に発展させることができた。さらに、アセチレンアルコールの転位反応の検討の途上で見出した、新規ジヒドロフラン形成反応をムスカリン (49) の効率的キラル合成に連結した。

一方、高度に官能基化されたグリシドール素子の創製を目的として 1, 2 - グリコール単位を有する *meso* 及び *DL* 型対称性ジビニルエチレングリコール (52) の香月 - Sharpless 酸化反応を検討した。その結果、これまで知られていなかった興味ある立体化学的挙動を見出すと共に、得られた 2 種のグリシドール素子 (66) 及び (68) を活用し, *threo* 及び *erythro* - スフィンゴシン (70) の立体選択的合成を行った。

以上、著者は本研究を通じてグリシドール構造単位の持つ新たな機能性を引き出し拡張すると共に、いくつかの有用生理活性天然物の効率的エナンチオ制御合成に適用することができた。ここで得られた知見は柔軟性のある方法論として多岐にわたる生理活性天然物のエナンチオ制御合成に幅広く適用できるものと確信する。

## 謝 辞

本研究に際し終始懇篤な御指導、御鞭撻賜りました東北大学薬学部高野誠一教授に謹んで感謝致します。また本研究に際し、日夜公私にわたり多大なる御力添えを頂きました東北大学薬学部小笠原國郎助教授、菅原勉博士、畑山範博士、高橋道康学士をはじめ東北大学薬学部薬品合成化学教室の諸氏に深く感謝します。また一部実験をご協力して下さいました東北大学薬学部薬品合成化学教室富田俊一修士に感謝します。また高水溶性化合物の取り扱い、精製法について御助言頂きました東北大学生物薬品化学教室の諸氏に深謝致します。さらに核磁気共鳴スペクトル、質量分析、元素分析測定の労をとられた東北大学薬学部中央分析室の諸氏に御礼申し上げます。またアクロメリン酸及びその合成中間体のスペクトルデータを御恵与下さいました北海道大学理学部白浜晴久教授に深く感謝の意を表します。また本研究は一部文部省科学研究費〔奨励研究（A）（特別研究員）課題番号 0179054〕の助成を受け、日本学術振興会特別研究員奨励金（化学系薬学 0070）の交付を受けました。ここに感謝致します。最後に、本論文作成に際し御協力頂いた沼田博敏博士ならびに小野玲子氏に感謝致します。

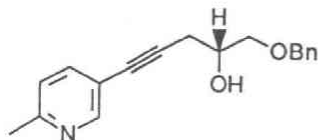
## 第6章 実験の部

本実験に際し、各反応は特記のない限りアルゴン気流下で行った。融点測定は Yanako 微量融点測定装置を使用し、すべて未補正である。赤外線吸収スペクトルの測定には日本分光 JASCO A - 102 及び JASCO IR - 700 を使用した。核磁気共鳴スペクトルは日本電子 JOEL - FX 90 A 型、および日本電子 JOEL - JMX - GX 500 型を使用し、内部標準物質として tetramethylsilane を用いて測定した。低分解能質量スペクトルは日立 M52 - G 型を、また高分解能質量スペクトル測定は日本電子 JMS - OISG - 2 型を使用し測定した。旋光度測定には日本分光 DIP - 4 型、DIP - 340 型、および DIP - 370 型を使用した。試薬の一部は以下のよう

に略記した。HMPA ( hexamethylphosphoric triamide ), DMF ( dimethylformamide ), *n*-BuLi 溶液 ( 1.6 M *n*-butyllithium in *n*-hexane ), DMSO ( dimethyl sulfoxide ), DMAP ( dimethylaminopyridine ), TBHP ( *t*-butyl hydroperoxide ), 4A-MS ( 4A - molecular sieves ).

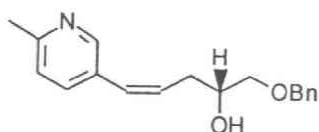
### 第1節 第1章第1節の実験

(*R*)-5-Benzyloxy-4-hydroxy-1-(6-methyl-3-pyridyl)-1-pentyne  
(26a)



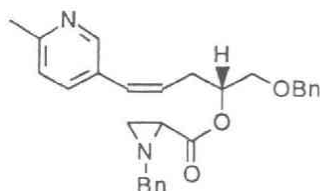
3-Etynyl-5-methylpyridine (27a) 9.0 g (77.0 mmol) の THF 200 ml 溶液に  $-70^{\circ}\text{C}$  で *n*-BuLi 溶液 50.4 ml (78.5 mmol) を 20 分かけて加えた後 HMPA 13.5 ml (77.7 mmol) を加え  $0^{\circ}\text{C}$  に昇温する。(S)-O-benzylglycidol 13.9 g (84.7 mmol) の THF 50 ml を滴下し 5 時間攪拌する。飽和 NaCl 水溶液 100 ml を加え  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後減圧下溶媒留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt - *n*-hexane (1 : 1 v / v) の流分より無色油状のアセチレンアルコール (26a) 16.4 g (76%) を得た。[ $\alpha$ ] $_{\text{D}}^{25}$  - 9.5° (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3400  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz,  $\text{Py}_2\text{-H}$ ), 7.50 (dd, 1H,  $J=2.8, 8.6$  Hz,  $\text{Py}_4\text{-H}$ ), 7.05 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz,  $\text{Py}_5\text{-H}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.20-3.95 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.80-3.40 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.85 (br d, 1H, OH), 2.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  281 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100); HRMS calcd  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 281.1414, found 281.1411.

(*R,Z*)-5-Benzoyloxy-4-hydroxy-1-(6-methyl-3-pyridyl)-1-pentene  
(25a)



アセチレン (26a) 9.16 g (34.3 mmol) と quinoline 3.0 ml (24 mmol) の benzene 200 ml 溶液に Lindlar 触媒 90 mg を懸濁させ  $H_2$  気流下室温で 24 時間攪拌する。セライトろ過後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル用いたカラムクロマトグラフィーに付し  $Et_2O$  - *n*-hexane の流分より無色油状のオレフィンアルコール (25a) 8.50 g (85%) を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c 1.0,  $CHCl_3$ ); IR (Nujol)  $\nu_{max}$  3400  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.40 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz,  $Py_2-H$ ), 7.50 (dd, 1H,  $J=2.8, 8.6$  Hz,  $Py_4-H$ ), 7.10 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz,  $Py_5-H$ ), 6.55 (d, 1H,  $J=11.0$  Hz,  $CH=CH$ ), 5.85 (dt, 1H,  $J=7.1, 11.0$  Hz,  $CH=CH$ ), 4.55 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 3.90 (m, 1H,  $CHOH$ ), 3.60-3.25 (m, 2H,  $CHOBn$ ), 2.60 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.60-2.40 (m, 3H,  $CH_2, OH$ ). MS  $m/z$  283 ( $M^+$ ), 91 (100); Anal. Calcd  $C_{18}H_{21}NO_2$ : C, 76.28; H, 7.47; N, 4.95. Found C, 76.15; H, 7.31; N, 4.70.

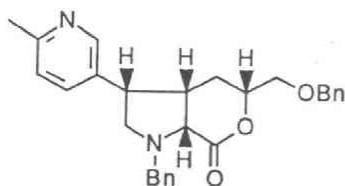
(2'*RS*,4*R*,*Z*)-4-(1'-Benzyl)-aziridinoyloxy-5-benzoyloxy-1-(6-methyl-3-pyridyl)-1-pentene  
(24a)



オレフィンアルコール (25a) 1.50 g (4.06 mmol) と  $Et_3N$  1.9 ml (13.4 mmol) の  $CH_2Cl_2$  100 ml 溶液に 0  $^{\circ}C$  で、2, 3-dibromopropionyl chloride 1.30 g (4.87 mmol) を滴下する。30 分後  $BnNH_2$  0.89 ml (8.16 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌する。反応液を  $CH_2Cl_2$  50 ml で希釈し飽和  $NaHCO_3$  水溶液、飽和  $NaCl$  水溶液で洗浄後  $K_2CO_3$  で乾燥する。減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル用いたカラムクロマトグラフィーに付し,  $AcOEt$  - *n*-hexane の流分より淡黄色油状のアジリジン (24a) 1.16 g (65%) を得た。IR (film)  $\nu_{max}$  1735  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.40 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz,  $Py_2-H$ ), 7.50 (dd, 1H,  $J=2.8, 8.6$  Hz,  $Py_4-H$ ), 7.10 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz,  $Py_5-H$ ), 6.55 (m, 1H,  $CH=CH$ ), 6.48 (d, 1H,  $J=11.0$  Hz,  $CH=CH$ ), 5.18 (m, 1H,  $CHOCO$ ), 4.60 (s, 2H,  $OCH_2Ph$ ), 3.70-3.40 (m, 4H,  $NCH_2Ph, CH_2OBn$ ), 2.70 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.60 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 1H); MS  $m/z$

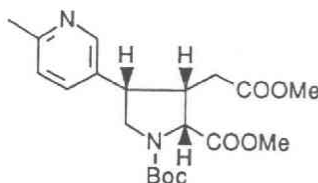
442 ( $M^+$ ), 91 (100%); *Anal.* Calcd  $C_{28}H_{30}N_2O_3$ : C, 75.99; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 76.22; H, 6.79; N, 6.44.

(1*S*,3*R*,6*R*,9*S*)-7-Benzyl-4-benzyloxymethyl-9-[5-(2-methylpyridyl)]-2-oxo-*cis*-7-aza-3-oxabicyclo[4.3.0]nonane (81)



アジリジン (24a) 442 mg の xylene 25 ml 溶液を 15 mmHg で脱気した後 Ar で置換する。200 °C で 1.5 時間加熱後シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し, AcOEt - *n*-hexane の流分より単黄色油状のピロリジン (81) 320 mg (73%) を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> - 71.8° (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.20 (d, 1H, *J*=2.8 Hz, Py<sub>2</sub>-H), 7.75 (dd, 1H, *J*=2.8, 8.6 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 7.10 (d, 1H, *J*=8.6 Hz, Py<sub>5</sub>-H), 4.56 (d, 1H, *J*=12.5 Hz, NCHPh), 4.51 (d, 1H, *J*=15.0 Hz, OCHPh), 4.48 (d, 1H, *J*=15.0 Hz, OCHPh), 4.38 (m, 1H, 10 lines, C<sub>7</sub>-H), 3.60 (d, 1H, *J*=12.5 Hz, NCHPh), 3.55 (dd, 1H, *J*=10.0, 6.25 Hz, C<sub>8</sub>-H), 3.48 (d, 1H, *J*=11.3 Hz, C<sub>2</sub>-H), 3.39 (dd, 1H, *J*=10.0, 5.0 Hz, C<sub>8</sub>-H), 3.08 (9 lines, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.05 (dd, 1H, *J*=2.0, 10.0 Hz, C<sub>5</sub>-H $\beta$ ), 2.86 (dd, 1H, *J*=7.5, 10.0 Hz, C<sub>5</sub>-H $\alpha$ ), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (8 lines, 1H, C<sub>6</sub>-H), 0.93 (6 lines, 1H, C<sub>6</sub>-H $\alpha$ ); MS *m/z* 442 ( $M^+$ ), 91 (100%); HRMS calcd  $C_{28}H_{30}N_2O_3$  ( $M^+$ ) 442.2259, found 442.2256.

(2*R*,3*S*,4*S*)-5-[1-(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-2-methylpyridine (85)

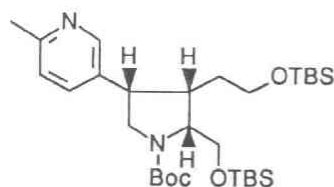


ピロリジン (81) 3.00 g (6.78 mmol), MeOH 20 ml, HCl 飽和 MeOH 5ml, 10% Pd-C 500 mg を懸濁させ, H<sub>2</sub> 気流下室温で 72 時間攪拌する。セライトろ過後, 減圧下溶媒留去して得た残留物を H<sub>2</sub>O : 1, 4-dioxane (1 : 1 v/v) 40 ml に溶解し氷冷下 NaOH 2.5 g (62.5 mmol) を加え分攪拌する。TLC でラク톤の消失を確認後, di-*t*-butyl dicarbonate 1.55 g



(5.23 mmol) を加えさらに 15 分攪拌後する。反応液に  $\text{CO}_2$  を導入し pH 9 とした後、 $\text{NaIO}_4$  1.45 g (6.78 mmol) の  $\text{H}_2\text{O}$  12 ml 懸濁液を滴下し 45 分攪拌後、 $\text{KMnO}_4$  1.61 g (10.2 mmol) を加えさらに 1 時間攪拌する。 $\text{KHSO}_3$  350 mg を加えセライトろ過後、ろ液に  $\text{AcOH}$  を加え pH 4 とし *n*-butanol で抽出し減圧下溶媒を留去する。残留物を  $\text{MeOH}$  150 ml に溶解し  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5 ml を加えて 48 時間加熱還流する。飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を加えて中和後  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で乾燥後減圧下溶媒留去する。残留物の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml 溶液に di-*t*-butyl dicarbonate 1.01 g (4.60 mmol) を加え 30 分攪拌後、反応液を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄後有機層を減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (4 : 1 v / v) の流分より単黄色油状の *cis*-ジエステル (85) 690 mg (26%) を得た。  $[\alpha]_D^{24}$  -9.28' (c 0.97,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\max}$  1740, 1700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz,  $\text{Py}_2\text{-H}$ ), 7.55 (dd, 1H,  $J=2.8, 8.6$  Hz,  $\text{Py}_4\text{-H}$ ), 7.10 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz,  $\text{Py}_5\text{-H}$ ), 4.60 (d, 1/3H,  $J=7.8$  Hz), 4.50 (d, 2/3H,  $J=7.6$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90-2.70 (m, 4H), 2.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (m, 2H), 1.50 (s, 3H, *t*-Bu), 1.45 (s, 6H, *t*-Bu); MS  $m/z$  392 ( $\text{M}^+$ ), 235 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ ) 392.1946, found 392.1933.

(2*S*,3*S*,4*S*)-1-(1,1-Dimethylethoxy) carbonyl-3-hydroxyethyl-2-hydroxymethyl-4-[6-(3-methylpyridyl)]-pyrrolidine (86)

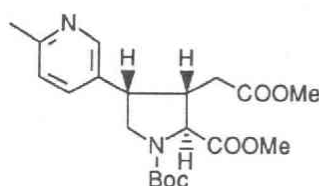


*cis*-ジエステル (85) 100 mg (255  $\mu\text{mol}$ ) の THF 3 ml 溶液に  $\text{LiAlH}_4$  19mg (0.50 mmol) を加え 3 時間攪拌する。飽和  $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液を加え攪拌後セライトろ過する。減圧下溶媒留去して残留物をシリカゲル 4 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{AcOEt}$  - *n*-hexane (1 : 19 v / v) の流分より単黄色油状のジオール 31 mg (74%) を得た。 IR (film)  $\nu_{\max}$  3360, 1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz,  $\text{Py}_2\text{-H}$ ), 7.55 (dd, 1H,  $J=2.8, 8.6$  Hz,  $\text{Py}_4\text{-H}$ ), 7.10 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz,  $\text{Py}_5\text{-H}$ ), 4.10 (m, 1H), 3.80-3.30 (m, 9H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 (s, 9H, *t*-Bu).

ジオール 60 mg (0.18 mmol) の DMF 3 ml 溶液に 0  $^\circ\text{C}$  で TBSCl 108 mg (0.71 mmol),

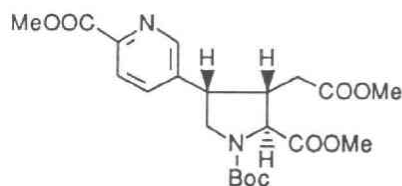
imidazole 54 mg (0.81 mmol) を加えた後、40 °C で時間加熱する。減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル 5 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane の流分より無色油状の TBS-エーテル (86) 96 mg (95%) を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> - 18.5° (c 0.82, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1965 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25 (d, 1H, *J*=2.8 Hz, Py<sub>2</sub>-H), 7.55 (dd, 1H, *J*=2.8, 8.6 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 7.10 (d, 1H, *J*=8.6 Hz, Py<sub>5</sub>-H), 4.00-3.30 (m, 8H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 9H, *t*-Bu), 0.85 (s, 9H, *t*-Bu), 0.80 (s, 9H, *t*-Bu), 0.09 (s, 6H, Me x 6); MS *m/z* 565 (MH<sup>+</sup>), 319 (100%).

(2*S*,3*S*,4*S*)-5-[1-(1,1-Dimethoxyethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-2-methylpyridine (88)



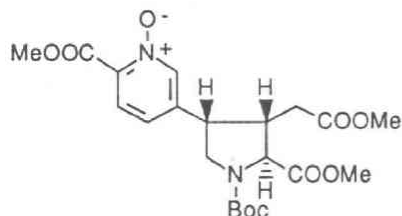
60% NaH 50 mg (1.26 mmol) を *n*-hexane 3 ml で洗浄し benzene 5 ml に懸濁させる。1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene 0.22 ml (1.49 mmol) を室温で滴下し H<sub>2</sub> の発生が止まるまで攪拌後、無色油状の *cis*-ジエステル (85) 235 mg (0.60 mmol) の benzene 3 ml 溶液を滴下し 6 時間攪拌する。AcOH 0.20 ml (3.50 mmol), Et<sub>2</sub>O (20 ml) を加え飽和 NaCl 水溶液, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄後有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧下溶媒留去して *trans*-ジエステル (88) 235 mg (94%) を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +1.11° (c 0.72, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1740, 1700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25 (d, 1H, *J*=2.8 Hz, Py<sub>2</sub>-H), 7.30 (dd, 1H, *J*=2.8, 8.6 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 7.10 (d, 1H, *J*=8.6 Hz, Py<sub>5</sub>-H), 4.20-3.70 (m, 5H), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.00 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 2.30-1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 3H, *t*-Bu), 1.45 (s, 6H, *t*-Bu); MS *m/z* 393 (MH<sup>+</sup>), 233 (100%); HRMS calcd C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) 393.2049, found 393.2028.

Methyl (2*S*,3*S*,4*S*)-5-[1-(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-2-pyridine-carboxylate (89)



*trans*-ジエステル (88) 220 mg (0.65 mmol) と  $\text{SeO}_2$  236 mg (2.20 mmol) の pyridine 1 ml 溶液を 21 時間加熱還流する。MeOH 10 ml を加えて セライトろ過し、ろ液を減圧下溶媒留去する。残留物を MeOH 3 ml に溶解し、(+)-10-camphorsulfonic acid 330 mg 及び  $\text{CH}_2\text{N}_2$  の  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液を加え 6 時間放置する。反応液に  $\text{N}_2$  を通じて過剰の  $\text{CH}_2\text{N}_2$  を除去後  $\text{Et}_2\text{O}$  20 ml で希釈後飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。減圧下溶媒留去して得た残留物をシリカゲル 15 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{AcOEt}$  - *n*-hexane (4 : 1 v / v) の流分より淡黄色油状のトリエステル (89) 158 mg (64%) を得た。  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +12.2^\circ$  (c 0.77,  $\text{CHCl}_3$ ) [ lit.<sup>9b)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} +6.5^\circ$  (c 0.73,  $\text{CHCl}_3$ ) ]; IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1740, 1700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz,  $\text{Py}_2\text{-H}$ ), 8.10 (d, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $\text{Py}_4\text{-H}$ ), 7.55 (dd, 1H,  $J=2.8, 6.8$  Hz,  $\text{Py}_5\text{-H}$ ), 4.20-3.90 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.10 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 2.60-2.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10-1.80 (dd, 2H,  $J=8.6, 17.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (s, 3H, *t*-Bu), 1.45 (s, 6H, *t*-Bu); MS  $m/z$  436 ( $\text{M}^+$ ), 277 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8$  ( $\text{MH}^+$ ) 437.1922, found 437.1901.

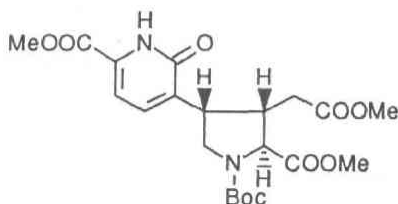
Methyl (2*S*,3*S*,4*S*)-5-[1-(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-2-pyridine-carboxylate 1-Oxide (90)



トリエステル (89) 90 mg (0.21 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1 ml 溶液に室温で 70% *m*-chloroperbenzoic acid 10.2 mg (0.23 mmol) を加えて 24 時間攪拌する。減圧下溶媒留去後残留物を  $\text{AcOEt}$  5 ml に溶解し有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し

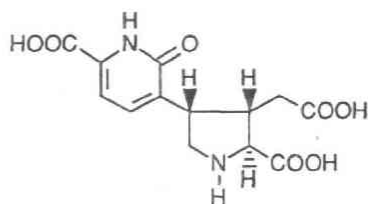
MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。残留物を preparative-TLC ( MeOH - Et<sub>2</sub>O 1 : 19 v / v ) で精製し単黄色油状の *N*-オキシド ( 90 ) 68 mg ( 72% ) を得た。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +19.0° ( *c* 1.22, CHCl<sub>3</sub> ) [ lit.<sup>9b)</sup> [  $\alpha$  ]<sub>D</sub> +16.0° ( *c* 0.90, CHCl<sub>3</sub> ) ]; IR (film)  $\nu_{\max}$  1745, 1696 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.00 (br s, 1H, py<sub>6</sub>-H), 7.60 (d, 1H, *J*=6.8 Hz, py<sub>4</sub>-H), 7.00 (br d, 1H, *J*=6.8 Hz, py<sub>3</sub>-H), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20-3.80 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.60-1.80 (m, 4H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 3H, *t*-Bu), 1.45 (s, 6H, *t*-Bu); MS *m/z* 452 (M<sup>+</sup>)

Methyl (2*S*,3*S*,4*S*)-5-[1-(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-1,6-dihydro-6-oxo-2-pyridinecarboxylate (91)



*N*-オキシド ( 90 ) 60 mg ( 0.13 mmol ) の DMF 2 ml 溶液にtrifluoroacetic anhydride 187  $\mu$ l ( 1.32 mmol )を加え室温で 20 時間攪拌する。減圧下溶媒留去後、残留物を H<sub>2</sub>O 2 ml に溶解し CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml で抽出する。有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒留去後、残留物を preparative-TLC ( MeOH - Et<sub>2</sub>O 1 : 19 v / v )で精製し無色油状のピリドン ( 91 ) 32 mg ( 53% )を得た。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>26</sup> - 127.5° ( *c* 1.02, CHCl<sub>3</sub> ) [ lit.<sup>9b)</sup> [  $\alpha$  ]<sub>D</sub> 114.3° ( *c* 0.74, CHCl<sub>3</sub> ) ]; IR (film)  $\nu_{\max}$  1740, 1700, 1640, 1620 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.20 (d, 1H, *J*=7.0 Hz, py<sub>3</sub>-H), 6.90 (d, 1H, *J*=7.0 Hz, py<sub>4</sub>-H), 4.20-3.80 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50-3.20 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.20 (br d, 2H, *J*=6.3 Hz), 1.50 (s, 3H, *t*-Bu), 1.45 (s, 6H, *t*-Bu); MS *m/z* 452(M<sup>+</sup>).

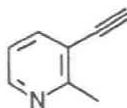
Acromelic acid A (5)



ピリドン (91) 20 mg (44  $\mu$ mol) を 1N KOH 水溶液 1 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌後 trifluoroacetic acid 2 ml を 0℃ で滴下し、室温で 12 時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残留物を陰イオン交換樹脂 (IR 45, HCOO<sup>-</sup> form) 2 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し、H<sub>2</sub>O の流分より粗アクロメルン酸 A を得た。セルロース preparative TLC (*n*-BuOH - HCOOH - H<sub>2</sub>O 6 : 1 : 2 v / v) で精製後、陽イオン交換樹脂 (IR 120 H<sup>+</sup> form) 2 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し 1N NH<sub>4</sub>OH の流分より無色アモルファスとしてアクロメルン酸 A (5) 14 mg を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +61.4° (c 0.28, H<sub>2</sub>O) [lit.<sup>9b</sup>] [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -27.8° (c 0.35, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7.50 (d, 1H, *J*=7.5 Hz, Py<sub>3</sub>-H), 6.92 (d, 1H, *J*=7.5 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 4.10 (d, 1H, *J*=7.3 Hz, C<sub>2</sub>-H), 3.84 (q, 1H, *J*=7.8 Hz, ), 3.70 (1H, t, *J*=12.0, 7.3 Hz, C<sub>5</sub>-H), 3.70 (1H, t, *J*=12.0, 7.1 Hz, C<sub>5</sub>-H), 3.16 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.65 (dd, 1H, *J*=17.1, 4.9 Hz, CH<sub>2</sub>COOH), 2.42 (dd, 1H, *J*=17.1, 9.8 Hz, CH<sub>2</sub>COOH).

第 2 節 第 1 章 第 2 節 の 実 験

2-Methyl-3-pyridylacetylene  
(27b)

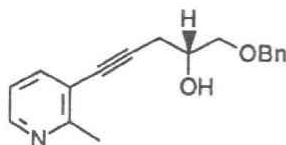


Phosphorous pentachloride 15.4 g (74 mmol) の toluene 5 ml 溶液に 0℃ で 2-methyl-3-acetylpyridine (92) 10.0 g (74.0 mmol) を滴下した後、12 時間加熱還流する。反応液を氷碎に投入し Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で中和後、Et<sub>2</sub>O で抽出する。有機層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥後、減圧下溶媒留去し、褐色油状の粗 2-methyl-5-(1-chloroethynyl)pyridine 8.5 g を得た。精製することなく次の反応に使用する。

粗 2-methyl-5-(1-chloroethynyl)pyridine 8.5 g, *t*-BuOK 6.8 g (56 mmol) の THF 10 ml 溶液を時間加熱還流する。反応液に H<sub>2</sub>O 30 ml を加え、Et<sub>2</sub>O 抽出し、有機層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し、減圧下溶媒留去する。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分より淡黄色油状の 2-methyl-3-pyridylacetylene (27b)

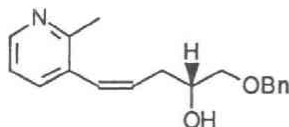
5.8 g (67 %) を得た。IR (film)  $\nu_{\max}$  2115  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (dd, 1H,  $J=1.7, 4.9$  Hz,  $\text{Py}_4\text{-H}$ ), 7.60 (dd, 1H,  $J=1.7, 7.5$  Hz,  $\text{Py}_2\text{-H}$ ), 3.15 (s, 3H,  $\text{CH}$ ), 2.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  117 ( $\text{M}^+$ ), 84 (100%)

(*R*)-5-Benzyloxy-4-hydroxy-1-(2-methyl-3-pyridyl)-1-pentyne  
(26b)



3-Etynyl-2-methylpyridine (27b) 2.34 g (22.0 mmol) の THF 20 ml 溶液に  $-25^\circ\text{C}$  で *n*-BuLi 溶液 13.1 ml (20.4 mmol) を 20 分かけて加えた後、HMPA 3.83 ml (22.0 mmol) を加え  $0^\circ\text{C}$  に昇温する。(R)-O-benzylglycidol 3.94 g (24.0 mmol) の THF 10 ml を滴下し 10 時間攪拌する。飽和 NaCl 水溶液 50 ml を加え  $\text{Et}_2\text{O}$  100 ml で抽出する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲル 180 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分より無色油状のアセチレンアルコール (26b) 4.69 g (84%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -18.2'$  ( $c$  1.25,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\max}$  3250, 2200  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (dd, 1H,  $J=1.7, 4.9$  Hz,  $\text{Py}_4\text{-H}$ ), 7.60 (dd, 1H,  $J=1.7, 7.5$  Hz,  $\text{Py}_2\text{-H}$ ), 7.35 (s, 5H, *Ph*), 7.05 (dd, 1H,  $J=4.9, 1.7$  Hz,  $\text{Py}_3\text{-H}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.08 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.26 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.38 (d, 2H,  $J=6.4$  Hz), 2.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.55 (br s, 1H, OH); MS  $m/z$  284 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98. Found: C, 77.01; H, 6.91; N, 4.73.

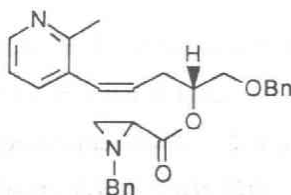
(*R,Z*)-5-Benzyloxy-4-hydroxy-1-(2-methyl-3-pyridyl)-1-pentene (25b)



アセチレン (26b) 6.71 g (23.8 mmol), quinoline 1.23 ml (37.6 mmol) の benzene 100 ml 溶液に Pd/BaSO<sub>4</sub> (poisoned with lead) 200 mg を懸濁させ  $\text{H}_2$  気流下室温で 6 時間攪拌する。セライトろ過後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル 200 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分よりオレフィンアルコール (25b) 6.50 g (97%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -14.8'$  ( $c$  1.11,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\max}$  3300  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$

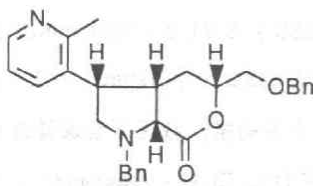
(90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (dd, 1H,  $J=1.7, 4.9$  Hz,  $\text{py}_4\text{-H}$ ), 7.50 (dd, 1H,  $J=1.7, 7.6$  Hz,  $\text{py}_2\text{-H}$ ), 7.31 (s, 5H,  $\text{Ph}$ ), 7.06 (dd, 1H,  $J=4.9, 7.6$  Hz), 6.52 (d, 1H,  $J=11.5$  Hz,  $\text{PyCH=CH}$ ), 5.91 (dt, 1H,  $J=11.5, 3.0$  Hz,  $\text{PyCH=CH}$ ), 4.5 2(s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.48 (dd, 1H,  $J=3.4, 9.3$  Hz,  $\text{CHOBN}$ ), 3.30 (dd, 1H,  $J=7.3, 9.3$  Hz,  $\text{CHOBN}$ ), 2.70-2.10 (m, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (dt, 2H,  $J=1.5, 6.1$  Hz); MS  $m/z$  283 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%); *Anal.* Calcd  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : C, 76.28; H, 7.47; N, 4.95. Found: C, 76.37; H, 7.63; N, 4.88.

(2'*RS*, 4*R*, *Z*)-5-Benzoyloxy-4-(1'-benzyl)aziridinoyloxy-1-(2-methyl-3-pyridyl)-1-pentene (24b)



オレフィンアルコール (25b) 285 mg (1.00 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  0.46 ml (3.30 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5 ml 溶液に 0 °C で, 2, 3-dibromopropionyl chloride 0.14 ml (1.20 mmol) を滴下する。30 分後  $\text{BnNH}_2$  0.44 ml (4.00 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌する。反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 ml で希釈し飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液, 飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄後  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で乾燥する。減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 15 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し,  $\text{Et}_2\text{O}$  の流分より淡黄色油状のアジリジン (24b) 726 mg (62%) を得た。IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (br d, 1H,  $J=4.2$  Hz,  $\text{Py}_4\text{-H}$ ), 7.57-6.91 (m, 12H,  $\text{Ph} \times 2$ ,  $\text{Py}_2\text{-H}$ ,  $\text{Py}_3\text{-H}$ ), 6.51 (br d, 1H,  $J=11.3$  Hz,  $\text{PyCH=CH}$ ), 5.94-5.54 (m, 12H,  $\text{PyCH=CH}$ ,  $\text{CHOCO}$ ), 5.15 (m, 1H, ), 5.18 (m, 1H), 4.5 0(s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.66-3.40(m, 4H, ), 2.61-1.62 (m, 5H ), 2.45(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  442 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%); *Anal.* Calcd  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 75.99; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 75.92; H, 6.77; N, 6.44.

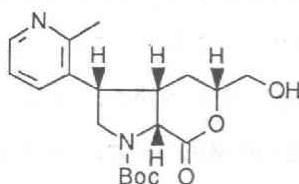
(1*S*, 3*R*, 6*R*, 9*S*)-7-Benzyl-4-benzoyloxymethyl-9-[3-(2-methylpyridyl)]-2-oxo-*cis*-7-aza-3-oxabicyclo[4.3.0]nonane (93)



アジリジン 410 mg の xylene 30 ml 溶液を 15 mmHg で脱気した後 Ar で置換する。200 °C

で 1.5 時間加熱後シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し, Et<sub>2</sub>O の流分より淡黄色油状のピロリジン 272 mg (66%) を得た.  $[\alpha]_D^{23} - 102'$  (*c* 1.95, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.20 (d, 1H, *J*=2.8 Hz, Py<sub>6</sub>-H), 7.75 (dd, 1H, *J*=2.8, 8.6 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 7.10 (d, 1H, *J*=8.6 Hz, Py<sub>3</sub>-H), 4.56 (d, 1H, *J*=12.5 Hz, NCHPh), 4.51 (d, 1H, *J*=15.0 Hz, OCHPh), 4.48 (d, 1H, *J*=15.0 Hz, OCHPh), 4.38 (m, 1H, 10 lines, C<sub>7</sub>-H), 3.60 (d, 1H, *J*=12.5 Hz, NCHPh), 3.55 (dd, 1H, *J*=10.0, 6.3 Hz, C<sub>8</sub>-H), 3.48 (d, 1H, *J*=11.3 Hz, C<sub>2</sub>-H), 3.39 (dd, 1H, *J*=10.0, 5.0 Hz, C<sub>8</sub>-H), 3.08 (9 lines, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.05 (dd, 1H, *J*=2.0, 10.0 Hz, C<sub>5</sub>-H $\beta$ ), 2.86 (dd, 1H, *J*=7.5, 10.0 Hz, C<sub>5</sub>-H $\alpha$ ), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (8 lines, 1H, C<sub>6</sub>-H $\beta$ ), 0.93 (6 lines, 1H, C<sub>6</sub>-H $\alpha$ ); MS *m/z* 442 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); HRMS calcd C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 442.2259, found 442.2256.

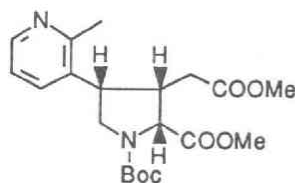
(1*S*,3*R*,6*R*,9*S*)-7-(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl-4-hydroxymethyl-9-[3-(2-methylpyridyl)]-2-oxo-*cis*-7-aza-3-oxabicyclo[4.3.0]nonane (94)



ピロリジン (93) 1.0 g (2.26 mmol) 及び 10% Pd-C 500 mg の MeOH 25 ml, HCl 飽和 MeOH 6ml 懸濁液を H<sub>2</sub> 気流下, 室温で 72 時間撹拌する. セライトろ過後, 減圧下溶媒留去して得た残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml に溶解し Et<sub>3</sub>N 0.95 ml (6.78 mmol), di-*t*-butyl dicarbonate 0.58 ml (2.50 mmol) を加え 30 分撹拌する. 反応液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後有機層を減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 20 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し MeOH - Et<sub>2</sub>O (1 : 19 v / v) の流分より淡黄色油状のラクトンアルコール (94) 670 mg (73%) を得た.  $[\alpha]_D^{23}$  (*c* 1.10, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  3400, 1750, 1700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.32 (dd, 1H, *J*=1.7, 4.9 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 7.57 (dd, 1H, *J*=1.7, 7.8 Hz, Py<sub>2</sub>-H), 7.13 (dd, 1H, *J*=4.9, 7.8, Py<sub>3</sub>-H), 3.91 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.52 (br s, 9H, *t*-Bu), 1.00 (m, 1H, ); MS *m/z* 362 (M<sup>+</sup>), 160 (100%); Anal. Calcd C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.00; H, 7.23; N, 7.73. Found: C, 63.10; H, 7.34; N, 7.54.

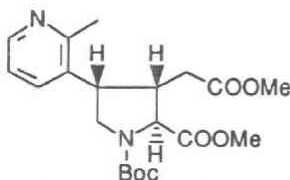


(2*R*,3*S*,4*S*)-3-[1-(1,1-Dimethoxyethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-2-methylpyridine (95)



ラクトンアルコール (94) 181 mg (0.50 mmol) を THF - H<sub>2</sub>O (7 : 3 v / v) 10 ml に溶解し氷冷下 NaOH 100 mg (2.5 mmol) を加え分撈拌する。TLC でラクトンの消失を確認後 di-*t*-butyl dicarbonate 1.55 g を加えさらに 15 分撈拌後する。反応液に CO<sub>2</sub> を導入しとした後 NaIO<sub>4</sub> 2.14 g (1.00 mmol) の H<sub>2</sub>O 2 ml 懸濁液を滴下し 30 分撈拌後 KMnO<sub>4</sub> 158 mg (1.00 mmol) を加え、さらに 1 時間撈拌する。KHSO<sub>3</sub> 350 mg を加え、セライトろ過後ろ液に AcOH を加え pH 4 とし、Et<sub>2</sub>O で抽出し減圧下溶媒を留去する。残留物を MeOH 5 ml に溶解し 5% HCl, CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> の Et<sub>2</sub>O 溶液を加えて 6 時間放置する。反応液に Et<sub>2</sub>O, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて分液後有機層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し減圧下溶媒留去する。残留物をシリカゲル 10 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (4 : 1 v / v) の流分より *cis*-ジエステル (95) 150 mg (77%) を得た。[α]<sub>D</sub> -34.1° (c 2.80, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 1705, 1505 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (dd, 1H, *J*=1.5, 4.9 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 7.35 (dd, 1H, *J*=4.9, 7.6 Hz, Py<sub>2</sub>-H), 7.15 (dd, 1H, *J*=4.9, 7.6 Hz, Py<sub>3</sub>-H), 4.72-4.51 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 4.00-3.26 (m, 4H), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.44-1.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.43 (br s, 9H, *t*-Bu); MS *m/z* 392 (M<sup>+</sup>), 233 (100%); HRMS calcd C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) 392.1948, found 392.1977.

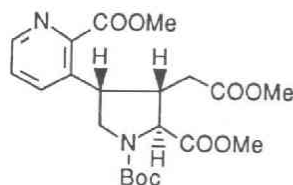
(2*S*,3*S*,4*S*)-3-[1-(1,1-Dimethoxyethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-2-methylpyridine (96)



60% NaH 50 mg (1.26 mmol) を *n*-hexane 3 ml で洗浄し benzene 10 ml に懸濁させる。1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene 0.22 ml (1.49 mmol) を室温で滴下し H<sub>2</sub> の発生が止まるまで撈拌後、*cis*-ジエステル (95) 351 mg (0.90 mmol) の benzene 2 ml 溶液を滴下し 6 時間

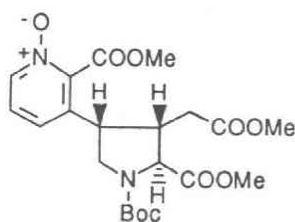
搅拌する。AcOH 0.20 ml (3.50 mmol), Et<sub>2</sub>O (20 ml) を加え飽和 NaCl 水溶液, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄後有機層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し, 減圧下溶媒留去して *trans*-ジエステル (96) 295 mg (84%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -27.6° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 1738, 1695 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (dd, 1H, *J*=1.5, 4.9 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 7.53 (dd, 1H, *J*=1.5, 7.6 Hz, Py<sub>2</sub>-H), 7.15 (dd, 1H, *J*=4.9, 7.6 Hz, Py<sub>3</sub>-H), 4.00-3.60 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H), 3.30-3.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35-1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.54 (s, 6H, *t*-Bu), 1.48 (s, 3H, *t*-Bu); MS *m/z* 392 (M<sup>+</sup>), 233 (100%); HRMS calcd C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) 392.1948, found 392.1962.

**Methyl (2*S*,3*S*,4*S*)-3-[1-(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarboxylate (97)**



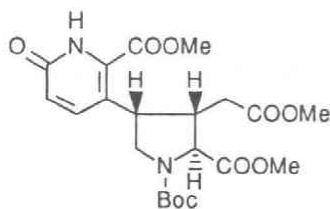
*trans*-ジエステル (96) 50 mg (0.13 mmol), SeO<sub>2</sub> 60 mg (2.20 mmol) の pyridine 1 ml 溶液を 48 時間加熱還流する。MeOH 10 ml を加えてセライトろ過し, ろ液を減圧下溶媒留去する。残留物を MeOH 3 ml に溶解し 1% HCl および CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> の Et<sub>2</sub>O 溶液を加え 6 時間放置する。反応液に N<sub>2</sub> を通じて過剰の CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> を除去後, Et<sub>2</sub>O 20 ml で希釈後飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒留去して得た残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (4 : 1 v / v) の流分より淡黄色油状のトリエステル (97) 29 mg (52%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -27.6° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 1738, 1700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (dd, 1H, *J*=1.5, 5.0 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 7.61 (dd, 1H, *J*=1.5, 8.0 Hz, Py<sub>2</sub>-H), 7.40 (dd, 1H, *J*=5.0, 8.0 Hz, Py<sub>3</sub>-H), 4.60-4.25 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.30-2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 3H, *t*-Bu), 1.46 (s, 3H, *t*-Bu); MS *m/z* 436 (M<sup>+</sup>); HRMS calcd C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) 436.1845, found 436.1879.

Methyl (2*S*,3*S*,4*S*)-3-[1-(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-2-pyridine-carboxylate 1-Oxide (98)



トリエステル (97) 131 mg (0.30 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1 ml 溶液に室温で 70% *m*-chloroperbenzoic acid 123 mg (0.50 mmol) を加えて 23 時間攪拌する。減圧下溶媒留去後、残留物を  $\text{AcOEt}$  5 ml に溶解し有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。残留物を preparative-TLC ( $\text{MeOH} - \text{Et}_2\text{O}$  1 : 19 v / v) で精製し *N*-オキシド (98) 120 mg (88%) を得た。IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1735, 1695, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.35-3.40 (m, 4H), 4.20 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.35 (br d, 2H,  $J=7.1$  Hz), 0.95 (s, 9H, *t*-Bu); MS  $m/z$  452 ( $\text{M}^+$ ), 351 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ) 452.1795, found 452.1752.

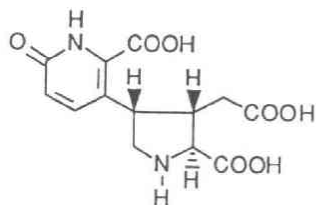
Methyl (2*S*,3*S*,4*S*)-3-[1-(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinyl]-1,6-dihydro-6-oxo-2-pyridinecarboxylate (99)



*N*-オキシド (98) 120 mg (0.26 mmol) の DMF 3 ml 溶液に trifluoroacetic anhydride 0.30 ml (2.08 mmol) を加え室温で 48 時間攪拌する。減圧下溶媒留去後、残留物を  $\text{H}_2\text{O}$  5 ml に溶解し  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml で抽出する。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。減圧下溶媒留去後、残留物を シリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{MeOH} - \text{Et}_2\text{O}$  (1 : 20 v / v) の流分より淡黄色油状のピリドン (99) 73 mg (66%) を得た。[ $\alpha$ ] $_{\text{D}}^{27}$  -30.6° (*c* 0.17,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>9b)</sup> [ $\alpha$ ] $_{\text{D}}$  -28.0° (*c* 0.15,  $\text{CHCl}_3$ )]; IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1735, 1695, 1640, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d, 1H,  $J=10.0$  Hz,  $\text{Py}_4\text{-H}$ ), 6.75 (d, 1H,  $J=10.0$  Hz,  $\text{Py}_5\text{-H}$ ), 4.20-3.80 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.99 (s,

3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50-3.20 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.20 (m, 2H), 1.45 (br s, 9H, *t*-Bu); MS *m/z* 452 (M<sup>+</sup>), 396 (100%); HRMS calcd C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>) 452.1795, found 452.1825.

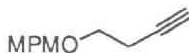
#### Acromelic acid B (6)



ピリドン (99) 45 mg (0.10 mmol) を 1N KOH 水溶液 1 ml に溶解し室温で 24 時間攪拌後 trifluoroacetic acid 2 ml を 0℃ で滴下し室温で 48 時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し残留物を陰イオン交換樹脂 (Amberlite IRA-904, HCOO<sup>-</sup> form) 5 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し H<sub>2</sub>O の流分より粗アクロメルリン酸 B を得た。セルロース preparative TLC (*n*-BuOH - HCOOH - H<sub>2</sub>O 6 : 1 : 2 v / v) で精製後、陽イオン交換樹脂 (Amberlite CG-120 H<sup>+</sup> form) 4 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し 1N pyridine 水溶液の流分よりアクロメルリン酸 B (6) 21mg (67.5%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> - 74.0° (c 0.10, H<sub>2</sub>O) [lit.<sup>9b)</sup> [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> - 79.6° (c 0.45, H<sub>2</sub>O)]; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.73 (d, 1H, *J*=9.2 Hz, Py<sub>4</sub>-H), 6.78 (d, 1H, *J*=9.2 Hz, Py<sub>5</sub>-H), 4.22 (d, 1H, *J*=5.4 Hz, C<sub>2</sub>-H), 3.84 (dd, 1H, *J*=11.9, 7.9 Hz, C<sub>5</sub>-H), 3.72 (1H, t, *J*=11.6 Hz, C<sub>5</sub>-H), 3.36 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 2.62 (dd, 1H, *J*=17.1, 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>COOH), 2.42 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>COOH).

### 第 3 節 第 1 章第 3 節の実験

#### 4-(*p*-Methoxyphenoxy)butyne (27c)



3-Butyn-1-ol 2.00 g (28.5 mmol), *p*-methoxyphenol 5.30 g (57.0 mmol), PPh<sub>3</sub> 8.20 g (57.0 mmol) の溶液に氷冷下 diisopropyl azodicarboxylate 5.6 ml (31.4 mmol) を滴下し室温で 24 時間攪拌する。減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル 60 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 10 v / v) の流分より無色油状のアセチレン (27c) 4.10

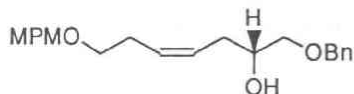
g (82%) を得た. IR (film)  $\nu_{\max}$  3290  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.84 (s, 4H, Ar), 4.05 (t, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAr}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.65 (dt, 2H,  $J=7.0, 3.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 2.00 (t, 1H,  $J=3.0$  Hz,  $\text{CCH}$ ); MS  $m/z$  176 ( $\text{M}^+$ , 100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ : C, 74.97; H, 6.86. Found: C, 75.03; H, 6.90.

(*R*)-7-Benzyloxy-1-(*p*-methoxy)  
phenoxy-3-heptyn-6-ol  
(26c)



アセチレン (27c) 1.30 g (7.60 mmol) の THF 20 ml 溶液に 0  $^{\circ}\text{C}$  で MeLi 溶液 5.28 ml (7.60 mmol) を滴下し 50 分搅拌する. (*S*)-*O*-benzyglycidol 1.40 g (8.40 mmol) の THF 3 ml 溶液を滴下し, 室温で 12 時間搅拌する. 反応液に  $\text{Et}_2\text{O}$  20 ml を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄後有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する. 減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 100 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1:2 v/v) の流分より無色油状のアセチレンアルコール (26c) 1.80 g (74%) を得た.  $[\alpha]_D^{26}$  -9.30' (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\max}$  3450  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (s, 5H, Ph), 6.83 (s, 4H, Ar), 4.55 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.95 (t, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}_2$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.50 (dd, 2H,  $J=3.0, 7.0$  Hz,  $\text{C}_1\text{-H}_2$ ), 3.70-2.50 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_1\text{-H}_2$ , OH), 2.45 (dd, 2H,  $J=3.0, 7.0$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}_2$ ); MS  $m/z$  340 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : C, 74.09; H, 7.17. Found: C, 74.22; H, 7.17.

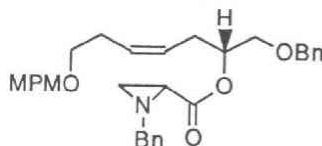
(*R,Z*)-7-Benzyloxy-1-(*p*-methoxy)  
phenoxy-3-hepten-6-ol  
(25c)



アセチレンアルコール (26c) 1.50 g (4.60 mmol) の benzene 30 ml 溶液に Lindlar 触媒 100 mg を懸濁させて  $\text{H}_2$  気流下 20 分搅拌する. セライトろ過後減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル 60 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1:2 v/v) の流分より無色油状のオレフィンアルコール (25c) 1.40 g (95%) を得た.  $[\alpha]_D^{26}$  +7.84' (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\max}$  3400  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (s, 5H, Ph), 6.82 (s, 4H, Ar), 5.60 (m, 2H,  $\text{CH=CH}$ ), 4.56 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.05-3.80 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ),

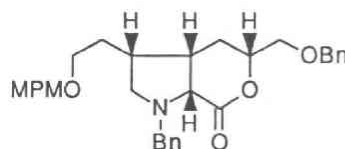
3.92 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz,  $C_1-H_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.65-3.25 (m, 2H,  $C_7-H_2$ ), 2.65-2.15 (m, 5H,  $C_2-H_2$ ,  $C_5-H_2$ , OH), MS  $m/z$  342 ( $M^+$ ), 91 (100%); *Anal.* Calcd  $C_{21}H_{26}O_4$ : C, 73.66; H, 7.65. Found: C, 73.41; H, 7.53.

(6*R*, 2'*RS*, *Z*)-7-Benzoyloxy-6-(1'-benzyl)azirizinoyloxy-1-1-(*p*-methoxy)phenoxy-3-heptene (24c)



オレフィンアルコール (25c) 1.20 g (3.7 mmol),  $Et_3N$  2.10 ml (14.8 mmol) の  $CH_2Cl_2$  20 ml 溶液に 0 °C で, 2, 3-dibromopropionyl chloride 1.11 g (4.4 mmol) を滴下する. 10 分後  $BnNH_2$  1.20 ml (11.1 mmol) を加え室温で 2.5 時間攪拌する. 反応液を減圧下留去後  $Et_2O$  50 ml で希釈し飽和  $NaHCO_3$  水溶液, 飽和  $NaCl$  水溶液で洗浄後  $MgSO_4$  で乾燥する. 減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 80 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し,  $Et_2O$  - *n*-hexane (1 : 1 v / v) の流分より無色油状のアジリジン (24c) 1.8 g (98%) を得た. IR (film)  $\nu_{max}$  1730  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30 (s, 10H,  $Ph \times 2$ ), 6.70 (s, 4H, Ar), 5.50 (m, 2H,  $CH=CH$ ), 5.10 (m, 1H,  $CHOCO$ ), 4.50 (s, 2H,  $OCH_2Ph$ ,  $C_7-H_2$ ), 2.55-2.30 (m, 4H,  $C_2-H_2$ ,  $C_5-H_2$ ), 2.15 (m, 2H,  $C_2-H$ ,  $C_3-H$ ), 1.70 (m, 1H,  $C_3-H$ ); MS  $m/z$  501 ( $M^+$ ), 91 (100%); *Anal.* Calcd  $C_{31}H_{35}NO_5$ : C, 74.23; H, 7.03; N, 2.79. Found: C, 74.22; H, 7.19; N, 2.70.

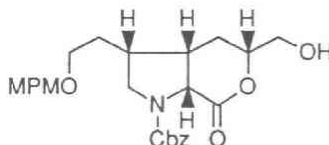
(1*S*, 3*R*, 6*R*, 9*R*)-7-Benzyl-4-benzoyloxymethyl-9-(*p*-methoxy)phenoxyethyl-2-oxo-cis-7-aza-3-oxabicyclo[4.3.0]nonane (100)



アジリジン (24c) 250 mg (0.50 mmol) の xylene 20 ml 溶液を 15 mmHg で脱気した後 Ar で置換する. 305 °C で 5 分間加熱後, シリカゲル 20 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し,  $Et_2O$  - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分よりピロリジン (100) 163 mg (65%) を得た.  $[\alpha]_D^{22} +5.40'$  (c 1.33,  $CHCl_3$ ); IR (film)  $\nu_{max}$  1740  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40-7.25 (m, 10H,  $Ph$ ), 6.70 (s, 4H, Ar), 4.60 (s, 2H,  $OCH_2Ph$ ), 3.75 (s, 3H,  $OCH_3$ ),

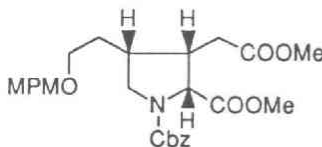
3.95-3.30 (m, 6H), 2.90-2.30 (m, 4H), 1.90-1.55 (m, 4H); MS  $m/z$  501 ( $M^+$ ), 91 (100%); HRMS calcd  $C_{31}H_{35}NO_5$  ( $M^+$ ) 501.2513, found 501.2549.

(1*S*,3*R*,6*R*,9*R*)-7-Benzoyloxy-carbonyl-4-hydroxymethyl-9-(*p*-methoxy)phenoxyethyl-2-oxo-*cis*-7-aza-3-oxabicyclo[4.3.0]nonane (101)



ピロリジン (100) 680 mg (1.40 mmol), MeOH 10 ml,  $CHCl_3$  0.5 ml, 10%  $Pd(OH)_2 \cdot C$  100 mg を懸濁させ,  $H_2$  気流下室温で 22 時間攪拌する。セライトろ過後, 減圧下溶媒留去して得た残留物を  $CH_2Cl_2$  10 ml に溶解し  $Et_3N$  0.63 ml (4.60 mmol), benzyl chloroformate 0.21 ml (1.50 mmol) を加え 30 分攪拌する。反応液を 5%  $HCl$  水溶液, 飽和  $NaHCO_3$  水溶液, 飽和  $NaCl$  水溶液で洗浄後, 有機層を減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 20 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し  $MeOH - Et_2O$  (1 : 19 v/v) の流分より淡黄色油状のラクトンアルコール 440 mg (71%) を得た。IR (film)  $\nu_{max}$  3360, 1755, 1700  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35 (s, 5H, *Ph*), 6.78 (s, 4H, *Ar*), 5.15 (s, 2H,  $OCH_2Ph$ ), 4.75 (m, 2H,  $C_1-H$ ,  $C_4-H$ ), 3.90 (br t, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $CH_2OAr$ ), 3.75 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.40-2.85 (m, 2H), 2.75-2.25 (m, 2H), 2.20-1.35 (m, 5H, *OH*); MS  $m/z$  501 ( $M^+$ ), 91 (100%); HRMS calcd  $C_{25}H_{29}NO_7$  ( $M^+$ ) 501.2513, found 501.2549.

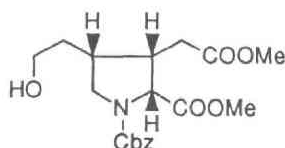
(2*R*,3*S*,4*S*)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-(*p*-methoxy)phenoxyethyl-pyrrolidine (102)



ラクトンアルコール (101) 440 mg (0.97 mmol) を THF -  $H_2O$  (2 : 1 v/v) 9 ml に溶解し, 氷冷下  $NaOH$  46 mg (1.16 mmol) を加え 1 時間攪拌する。TLC でラクTONの消失を確認後, 反応液に  $CO_2$  を導入した後  $CrO_3$  470 mg (4.70 mmol),  $HIO_4 \cdot 2H_2O$  2.10 g (9.30 mmol) の  $H_2O$  5 ml 懸濁液を滴下し 1 時間攪拌する。セライトろ過後, ろ液に  $CH_2N_2$  の

Et<sub>2</sub>O 溶液を加えて6 時間放置する。反応液に Et<sub>2</sub>O, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて分液後有機層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し, 減圧下溶媒留去する。残留物をシリカゲル 20 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (2 : 1 v / v) の流分より無色油状の *cis*-ジエステル (102) 246 mg (52%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +10.4° (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 1745, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (s, 5H, *Ph*), 6.80 (s, 4H, *Ar*), 5.12 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.51 (d, 0.5H, *J*=2.0Hz, C<sub>2</sub>-*H*), 4.41 (d, 0.5H, *J*=2.0 Hz, C<sub>2</sub>-*H*), 3.90 (br t, 2H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>OAr), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.35-3.05 (m, 1H, C<sub>4</sub>-*H*), 2.75-2.45 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 2.45 (d, 2H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.95-1.65(m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr); MS *m/z* 485 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); *Anal.* Calcd C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>: C, 64.32; H, 6.44; N, 2.88. Found: C, 64.30; H, 6.53; N, 2.88.

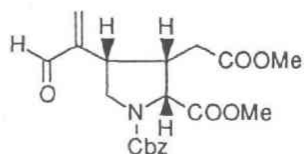
(2*R*,3*S*,4*S*)-1-Benzylloxycarbonyl-  
2-methoxycarbonyl-3-  
methoxycarbonylmethyl-4-  
hydroxyethylpyrrolidine (103)



PMP エーテル (102) 500 mg (1.03 mmol) の acetonitrile - H<sub>2</sub>O (4 : 1 v / v) 溶液 10 ml に氷冷下 ammonium cerium nitrate 1.35 g (2.47 mmol) を加え 30 分攪拌する。AcOEt 30 ml を加え分液し有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O の流分より無色油状のアルコールを得た。IR (film) ν<sub>max</sub> 3400, 1740, 1705 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (s, 5H, *Ph*), 5.20 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.50 (m, 1H, C<sub>2</sub>-*H*), 3.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OAr), 3.72 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.35-3.05 (m, 1H, C<sub>4</sub>-*H*), 2.75-2.45 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 1.95-1.65 (m, 2H); MS *m/z* 379 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); HRMS calcd C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>) 379.1631, found 379.1628. *Anal.* Calcd C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>·1/2H<sub>2</sub>O: C, 58.75; H, 6.75; N, 3.61. Found: C, 58.91; H, 6.51; N, 3.61.

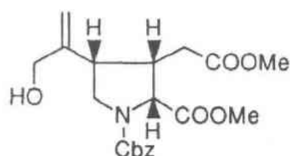


(2*R*,3*S*,4*S*)-1-Benzylloxycarbonyl-  
2-methoxycarbonyl-3-  
methoxycarbonylmethyl-4-(2-  
oxa-1-methylenyl)ethyl-  
pyrrolidine (106)



Oxalyl chloride 81  $\mu$ l (0.92 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1.0 ml 溶液に  $-65^\circ\text{C}$  で DMSO 0.13 ml (1.83 mmol) を加え 10 分搅拌する。次いでアルコール (103) 175 mg (0.46 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0.5 ml 溶液を滴下し、10 分後、 $\text{Et}_3\text{N}$  0.51 ml (3.68 mmol) を加えて 10 分搅拌後、室温に戻す。*N,N*-dimethyl-methyleneammonium chloride 430 mg (4.60 mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  0.6 ml (4.60 mmol) を加え 24 時間室温で搅拌する。反応液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し減圧下溶媒留去する。残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1 : 1 v/v) の流分より無色油状の不飽和アルデヒド (106) 110 mg (62%) を得た。 $[\alpha]_D^{26} - 4.88^\circ$  (*c* 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1740, 1700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.60 (s, 1H, CHO), 7.20 (s, 5H, Ph), 6.40 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 6.15 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 5.50 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.25 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.80-3.00 (m, 6 H), 2.80-2.40 (m, 4 H), 2.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); MS  $m/z$  389 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7$  ( $\text{M}^+$ ) 389.1474, found 389.1472. Anal. Calcd  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.98; H, 5.71; N, 3.42. Found: C, 60.88; H, 6.01; N, 3.56.

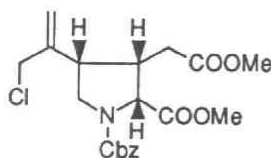
(2*R*,3*S*,4*S*)-1-Benzylloxycarbonyl-  
2-methoxycarbonyl-3-  
methoxycarbonylmethyl-4-(2-  
hydroxy-1-methylenyl)-  
ethylpyrrolidine (107)



不飽和アルデヒド (106) 110 mg (0.28 mmol) の MeOH 2 ml 溶液に  $0^\circ\text{C}$  で  $\text{NaBH}_4$  3.2 mg (85  $\mu$ mmol) を加え 10 分搅拌する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3 ml で抽出し、有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  の流分より無色油状のアリルアルコール (107) 107 mg (97%) を得た。 $[\alpha]_D^{+18.3^\circ}$  (*c* 1.18,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3450, 1740, 1700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

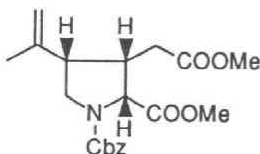
$\delta$  7.30 (s, 5H, Ph), 5.20 (s, 1H, C=CH), 5.10 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.80 (br s, 1H, C=CH), 4.45 (dd, 1H,  $J=2.5, 5.7$  Hz, C<sub>2</sub>-H), 4.00 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.85-3.40 (m, 3H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 3.65 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.40-2.70 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, OH), 2.20 (d, 2H,  $J=7.10$  Hz, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); MS  $m/z$  391 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); HRMS calcd C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>) 391.1631, found 391.1661. Anal. Calcd C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>·3/2H<sub>2</sub>O : C, 57.41; H, 6.74; N, 3.37. Found : C, 57.48; H, 6.44; N, 3.18.

(2*R*,3*S*,4*S*)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-(2-chloro-1-methylenyl)ethylpyrrolidine (108)



アリルアルコール (107) 84 mg (0.22 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml 溶液に Et<sub>3</sub>N 36  $\mu$ l (0.26 mmol), DMAP 16 mg (0.13 mmol), *p*-TsCl 45 mg (0.24 mmol) を加え, 室温で 32 時間攪拌する。反応液を 5% HCl 水溶液, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒を留去し残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 3 v/v) の流分より無色油状のアリルクロリド (108) 59 mg (67%) を得た。IR (film)  $\nu_{\max}$  1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 (s, 5H, Ph), 5.40 (s, 1H, C=CH), 5.30-4.90 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>Ph, C=CH), 4.45 (dd, 1H,  $J=2.5, 5.6$  Hz, C<sub>2</sub>-H), 4.02 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.00-3.05 (m, 3H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 3.72 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 2.60-2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); MS  $m/z$  409 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); HRMS calcd C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>Cl (M<sup>+</sup>) 409.1292, found 409.1300.

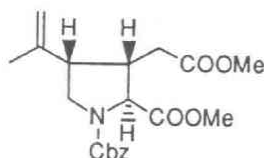
(2*R*,3*S*,4*S*)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-isopropenylpyrrolidine (109)



アリルクロリド (108) 58 mg (0.14 mmol) の benzene 2 ml 溶液に *n*-Bu<sub>3</sub>SnH 0.19 ml (0.7 mmol), azobisisobutyronitrile 1 mg を加え 3 時間加熱還流する。Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10 g を用いた

カラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (4 : 1 v / v) の流分よりインプロベニルピロリジン 42 mg (80%) を得た.  $[\alpha]_D^{24} +19.3'$  (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1570, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 (s, 5H, *Ph*), 5.30-4.85 (m, 3H, C=CH, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.70 (br d, 1H, *J*=2.8, C=CH), 4.45 (dd, 1H, *J*=2.7, 6.4 Hz, C<sub>2</sub>-H), 3.95-3.00 (m, 3H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 3.70 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.40-2.70 (m, 3H, C<sub>3</sub>-H), 2.50-2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); MS *m/z* 375 (M<sup>+</sup>), 91 (100); HRMS calcd C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) 375.1682, found 375.1693.

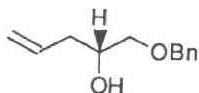
(2*S*,3*S*,4*S*)-1-Benzylloxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-isopropenylpyrrolidine (110)



60% NaH 10 mg (0.25 mmol)を *n*-hexane 1 ml で洗浄し benzene 1 ml に懸濁させる. 1, 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene 74  $\mu$ l (0.50 mmol) を室温で滴下し H<sub>2</sub> の発生が止まるまで攪拌後, *cis*-ジエステル 38 mg (0.10 mmol) の benzene 2 ml 溶液を滴下し 6 時間攪拌する. AcOH 0.20 ml (3.50 mmol), Et<sub>2</sub>O (5 ml) を加え飽和 NaCl 水溶液, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄後, 有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧下溶媒留去する. 残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (4 : 1 v / v) の流分より無色油状の *trans*-ジエステル 29 mg (75%) を得た.  $[\alpha]_D^{26} -22.5'$  (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>15d)</sup>  $[\alpha]_D^{26} -23.0'$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1570, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 (s, 5H, *Ph*), 5.32-5.00 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.00-4.82 (m, 1H, C=CH), 4.82-4.57 (br d, 1H, *J*=2.8, C=CH), 4.25 (dd, 1H, *J*=2.7, 6.4 Hz, C<sub>2</sub>-H), 4.00-3.00 (m, 3H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 3.70 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 1.5H, OCH<sub>3</sub>), 3.40-2.60 (m, 3H, C<sub>3</sub>-H), 2.50-2.20 (d, 1H, *J*=3.4 Hz, CHCOOCH<sub>3</sub>), 1.92-1.16 (m, 1H), 1.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 375 (M<sup>+</sup>), 91 (100).

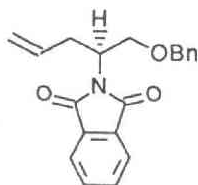
第4節 第2章第1節の実験

(R)-1-Benzylloxy-2-hydroxy-4-pentene (111)



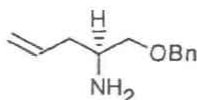
アセチレンアルコール (40) 5.00 g (26.3 mmol), quinoline 3.1 ml (26.3 mmol) の AcOEt 100 ml 溶液に Lindlar 触媒 (Pd/CaCO<sub>3</sub> poisoned with lead) 100 mg を懸濁させて H<sub>2</sub> 気流下室温で 4 時間攪拌する。セライトろ過後減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲル 120 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1:3 v/v) の流分よりオレフィンアルコール (111) 4.92 g (97%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>29</sup> -3.14° (c 2.03, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 3400, 1640 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (s, 5H, Ar), 6.25-5.48 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.33-4.88 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.16-3.68 (m, 1H, CHOH), 3.68-3.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.50-2.12 (m, 3H, OH, CH<sub>2</sub>); MS m/z 192 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); Anal. Calcd C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: C, 74.97; H, 8.39. Found: C, 74.72; H, 8.61.

(R)-1-Benzylloxy-2-phthalimido-4-pentene (112)



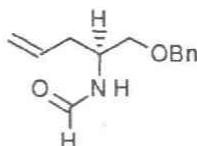
アルコール (111) 4.82 g (21.5 mmol), PPh<sub>3</sub> 7.24 g (27.6 mmol), phthalimide 4.06 g (27.6 mmol) の THF 200 ml 溶液に -20 °C で diisopropyl azodicarboxylate 5.43 ml (27.6 mmol) を滴下し 10 時間攪拌する。シリカゲル 40 g を加えて減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル 300 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1:7 v/v) の流分より無色油状のイミド (112) 5.90 g (73%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +53.5° (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 1775, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90-7.60 (m, 4H, Ar), 7.35 (s, 5H, Ph), 6.00-5.50 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.15-4.90 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.80-4.45 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph, CHN), 4.10-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.95-2.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); MS m/z 321 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); Anal. Calcd C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 74.25; H, 5.96; N, 4.34. Found: C, 74.87; H, 6.02; N, 4.41.

**(R)-1-Benzylloxy-2-amino-4-pentene (30)**



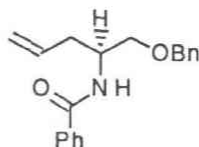
イミド (112) 5.0 g (15.6 mmol) の EtOH 100 ml 溶液に hydrazine monohydrate 1.01 ml (18.7 mmol) を加え 6 時間加熱還流する。減圧下溶媒留去し、残留物を  $\text{CHCl}_3$  で洗浄しセライトろ過する。減圧下溶媒留去後、残留物を減圧蒸留に付し、無色油状のアミン (30) 2.57 g (87%) を得た。  $[\alpha]_D^{27} +2.50^\circ$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3350  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (s, 5H, Ph), 6.05-5.55 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.25-4.95 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.55-2.90 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ , CHN), 2.45-1.85 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); MS  $m/z$  191 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ : C, 75.35; H, 8.96; N, 7.32. Found: C, 74.95; H, 9.10; N, 7.19.

**(R)-1-Benzylloxy-2-formamido-4-pentene (31a)**



アミン (30) 1.50 g (11.5 mmol), ethyl formate 20 ml の混合物を封管中 100  $^\circ\text{C}$  で 2 時間加熱する。減圧下溶媒留去し残留物をシリカゲル 50 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  -  $n$ -hexane (1 : 1 v / v) の流分よりアミド (31a) 1.46 g (85%) を得た。無色針状晶。 IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3300, 1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H, HCO), 7.30 (s, 5H, Ph), 6.20-5.50 (m, 2H, NH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.10 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.20 (m, 1H, CHN), 3.45 (m, 2H,  $J=5.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.55-2.40 (br t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); MS  $m/z$  219 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 219.1259, found 219.1245.

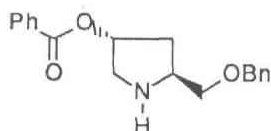
**(R)-1-Benzylloxy-2-benzamido-4-pentene (31b)**



アミン (30) 2.20 g (11.5 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  1.76 ml (12.7 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml 溶液に 0  $^\circ\text{C}$  で benzoyl chloride 1.40 ml (12.1 mmol) を滴下し 10 分攪拌する。反応液に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

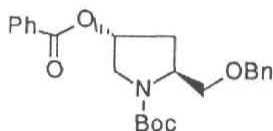
10 ml を加えて希釈後  $\text{H}_2\text{O}$ , 飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 120 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  -  $n$ -hexane (1 : 1 v / v) の流分よりアミド (31b) 3.25 g (100%) を得た。  $\text{Et}_2\text{O}$  -  $n$ -hexane より再結晶して無色針状晶 3.09 g (95%) を得た。 mp 64-66°C.  $[\alpha]_D^{29} - 29.5'$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\max} 1650 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80-7.60 (m, 2H, Ar), 7.50-7.25 (m, 3H, Ar), 7.30 (s, 5H, Ph), 6.40 (m, 1H, NH), 6.05-5.60 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.20-5.00 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.50-4.10 (m, 1H, CHN), 3.75-3.40 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.55-2.40 (br t, 2H,  $J=7.00 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); MS  $m/z$  295 ( $\text{M}^+$ ), 105 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : C, 77.26; H, 7.14; N, 4.75. Found: C, 77.23; H, 7.18; N, 4.75.

(2*S*,4*R*)-4-Benzoyloxy-2-benzyloxymethylpyrrolidine  
(114)



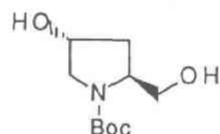
アミド (31b) 487 mg (1.72 mmol) の  $\text{THF}$  -  $\text{H}_2\text{O}$  (1 : 1 v / v) 5 ml 溶液に 0°C で  $\text{I}_2$  1.32 g (5.16 mmol) を加え 9 時間搅拌する。反応液に飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及び飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液を加え分液する。有機層を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄後  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で乾燥し, 減圧下溶媒を留去する。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  の流分より淡黄色油状のピロリジンエステル (114) 417 mg (78%) を得た。  $[\alpha]_D^{24} + 33.6'$  (c 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\max} 3350, 1705, 1270 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (dd, 2H,  $J=2.5, 10.0 \text{ Hz}$ , Ar), 7.70-7.20 (m, 8H, Ar, Ph), 5.45 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}\beta$ ), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.75-3.50 (m, 3H,  $\text{C}_5\text{-H}_2$ ,  $\text{C}_2\text{-H}\alpha$ ), 3.40 (dd, 1H,  $J=5.7, 12.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHOBn}$ ), 3.05 (dd, 1H,  $J=2.8, 12.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHOBn}$ ), 2.30 (s, 1H, NH), 2.20-1.70 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}_2$ ); MS  $m/z$  311 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  ( $\text{MH}^+$ ) 312.1596, found 312.1605.

(2*S*,4*R*)-*N*-[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]-4-benzoyloxy-2-benzyloxymethylpyrrolidine  
(120)



ピロリジン (114) 437 mg (1.41 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5 ml に溶解し  $\text{Et}_3\text{N}$  0.12 ml (0.86 mmol), di-*t*-butyl dicarbonate 394 mg (1.81 mmol) を加え 12 時間攪拌する。反応液を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄後、有機層を減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル 32 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{MeOH} - \text{Et}_2\text{O}$  (1 : 19 v / v) の流分より淡黄色油状の (120) 549 mg (95%) を得た。  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 49.7^\circ$  (c 2.05,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1710, 1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10-7.90 (m, 2H, Ar), 7.70-7.25 (m, 8H, Ar, Ph), 5.65 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}\beta$ ), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.40-4.30 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}\alpha$ ), 3.85-3.50 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.45-2.10 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}_2$ ), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu); MS  $m/z$  411 ( $\text{M}^+$ ), 68 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_5$  (*M-t*-Bu) 356.1498, found 356.1484. Anal. Calcd  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.29; H, 7.15; N, 3.37. Found: C, 69.19; H, 6.76; N, 3.37.

(2*S*,4*R*)-*N*-[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]-4-hydroxy-2-hydroxymethylpyrrolidine (119)



: From (114)

ピロリジン (120) 448 mg (1.09 mmol) の  $\text{MeOH}$  3 ml 溶液に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  151 mg (1.09 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌する。  $\text{MeOH}$  を減圧下留去し、残留物に飽和  $\text{NaCl}$  水溶液を加え  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル 15 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し、  $\text{MeOH} - \text{Et}_2\text{O}$  (1 : 38 v / v) の流分より無色油状のアルコール 321 mg (96%) を得た。

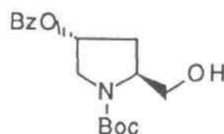
上記アルコール 310 mg (1.01 mmol), 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$  40 mg の  $\text{MeOH}$  5 ml 懸濁液を、  $\text{H}_2$  気流下室温で 18 時間攪拌する。セライトろ過後、減圧下溶媒留去して得た残留物をシリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{MeOH} - \text{Et}_2\text{O}$  (1 : 19 v / v) の流分より無色油状のアルコール (119) 175 mg (80%) を得た。  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 61.4^\circ$  (c 2.01,  $\text{MeOH}$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3400, 1675  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.50-4.25 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}\beta$ ), 4.20-4.00 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}\alpha$ ), 3.85-3.30 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}_2$ ), 3.00-2.60 (br s, 2H, OH), 2.20-1.65 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}_2$ ), 1.50 (s, 9H, *t*-Bu); MS  $m/z$  217 ( $\text{M}^+$ ), 57 (100%).

: From (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyproline(33)

4-Hydroxyproline ethyl ester Hydrochloride 320 mg (1.64 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml 溶液に  $\text{Et}_3\text{N}$  0.25 ml (1.80 mmol) 及び di-*t*-butyl dicarbonate 392 mg (1.81 mmol) を加え 30 分 攪拌する。反応液を 5% HCl 水溶液, 飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄後, 有機層を減圧下溶媒留去し, 粗カルバメート 460 mg を得た。

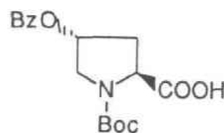
この粗カルバメート 460 mg の THF 5 ml 溶液に  $\text{LiAlH}_4$  131 mg (3.45 mmol) を 0 °C で 加え 2 時間攪拌する。飽和  $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液を加え攪拌後 セライトろ過する。減圧下溶媒留去して 残留物をシリカゲル 15 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し MeOH -  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 : 19 v / v) の流分より無色油状のアルコール (119) 304 mg (85%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  - 61.3° (c 2.0, MeOH). 諸スペクトルデータは前述の (119) と完全に一致した。

(2*S*,4*R*)-*N*-[(1,1-Dimethylethoxy) carbonyl]-4-benzoyloxy-2-hydroxymethylpyrrolidine (121)



ピロリジン (120) 870 mg (2.11 mmol), MeOH 15 ml,  $\text{CHCl}_3$  0.1 ml, 10%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  40 mg を懸濁させ,  $\text{H}_2$  気流下室温で 18 時間攪拌する。セライトろ過後, 減圧下溶媒留去して 得た残留物をシリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し MeOH -  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 : 19 v / v) の流分より無色油状のアルコール (121) 524 mg (80%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  - 53.7° (c 1.17,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3400, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10-7.90 (m, 2H, Ar), 7.55-7.30 (m, 3H, Ar), 5.55 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}\beta$ ), 4.90-4.30 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}\alpha$ ), 3.95-3.50 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.50-1.70 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}_2$ ), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu); MS  $m/z$  322 ( $\text{M}^+$ ), 68 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  ( $\text{M} - \text{CH}_2\text{OH}$ ) 290.1392, found 290.1401.

(2*S*,4*R*)-4-*O*-Benzoyl-hydroxyproline (122)

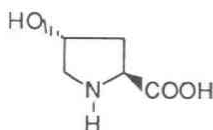


アルコール (121) 680 mg (2.12 mmol) の  $\text{CCl}_4$  - acetonitrile -  $\text{H}_2\text{O}$  (1 : 1 : 1.5 v / v)



10.5 ml 溶液に  $\text{NaIO}_4$  1.37 g (6.36 mmol),  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  11 mg (47  $\mu\text{mol}$ ) を加え 30 分攪拌する。反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml で抽出し、有機層を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄後  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、減圧下溶媒留去する。残留物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液に溶解し  $\text{Et}_2\text{O}$  で洗浄後、水層を 10%  $\text{HCl}$  で pH 1 とし  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出する。有機層を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、減圧下溶媒留去し、無色アモルファスのカルボン酸 (122) 530 mg (75%) を得た。IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3100, 1700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10-7.90 (m, 2H, Ar), 7.70 (br s, 1H, COOH), 7.60-7.30 (m, 3H, Ar), 5.55 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}\beta$ ), 4.70-4.35 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}\alpha$ ), 3.90-3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.65-2.40 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}_2$ ), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu); MS  $m/z$  355 ( $\text{M}^+$ ), 57 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $\text{M-COOH-CH}_3$ ) 275.1157, found 275.1164.

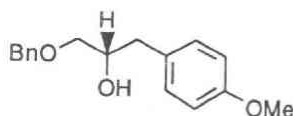
(2*S*,4*R*)-4-Hydroxyproline (33)



カルボン酸 (122) 550 mg (1.64 mmol) の  $\text{MeOH}$  10 ml 溶液に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  498 mg (3.60 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌後減圧下溶媒留去する。残留物を  $\text{H}_2\text{O}$  10 ml に溶解し  $\text{Et}_2\text{O}$  10 ml で洗浄し、水層に 10%  $\text{HCl}$  を滴下し pH 2 とした後  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 10 ml) で抽出する。有機層を減圧下溶媒留去して得られた残留物を dioxane 10 ml に溶解し、10%  $\text{HCl}$  水溶液 10 ml を加え 30 分加熱還流する。反応液を  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 ml) で洗浄後、減圧下溶媒留去する。残留物を Dowex 50 ( $\text{H}^+$  form) 20 cc を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、0.23 N  $\text{NH}_4\text{OH}$  の流分より (2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシプロリン (33) 180 mg (94%) を得た。 $\text{EtOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  より再結晶して無色針状晶を得た。mp 268  $^\circ\text{C}$  (dec.)  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -74.5'$  (c 1.02,  $\text{H}_2\text{O}$ ). [lit. mp 274  $^\circ\text{C}$   $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -74.8'$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )].

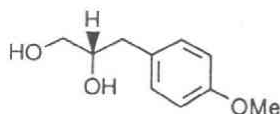
第5節 第2章第2節の実験

(S)-1-Benzoyloxy-3-(4-methoxy)phenyl-2-propanol  
(123)



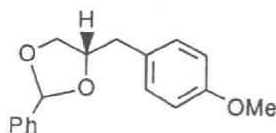
*p*-bromoanisole 3.03 ml (24.2 mmol) の THF 50 ml 溶液に  $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-BuLi 溶液 14.8 ml (23.0 mmol) を滴下し 30 分攪拌した後, CuCN 1.03 g (11.5 ml) の THF 50 ml 懸濁液に滴下し 30 分攪拌する。この混合物に (*R*)-*O*-benzylglycidol 1.20 g (7.3 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下し 1 時間攪拌する。飽和 NaCl 水溶液及び  $\text{Et}_2\text{O}$  を加えて分液し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル 120 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分より無色油状のアルコール (123) 1.97 g (98%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +7.0^{\circ}$  (c 3.11, MeOH); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3450, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (s, 5H, *Ph*), 7.30-6.70 (m, 4H, *Ar*), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.10-3.90 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60-3.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.75 (d, 2H,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 1.80 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz, OH); MS  $m/z$  273 ( $\text{MH}^+$ ), 121 (100%); *Anal.* Calcd  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$  : C, 74.96; H, 7.41. Found : C, 75.16; H, 7.51.

(S)-3-(4-methoxy)phenyl-1,2-propanediol (124)



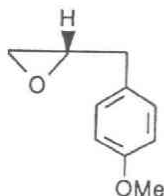
ベンジルエーテル (124) 1.75 g (6.45 mmol), MeOH 30 ml, 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2 \cdot \text{C}$  50 mg を懸濁させ、 $\text{H}_2$  気流下室温で 16 時間攪拌する。セライトろ過後、減圧下溶媒留去してアルコール 1.19 g (99%) を得た。EtOH より再結晶して無色針状晶を得た。mp  $74\text{--}75^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.0^{\circ}$  (c 1.00, MeOH); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3400, 1610  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, *Ar*), 6.80 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, *Ar*), 4.00-3.25 (m, 3H,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.65 (d, 2H,  $J=6.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.30 (br s, 2H, OH); MS  $m/z$  182 ( $\text{M}^+$ ), 121 (100%); *Anal.* Calcd  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$  : C, 65.90; H, 7.75. Found : C, 65.99; H, 7.78.

(S)-1,2-Benzylidenedioxy-3-(*p*-methoxy)phenyl-1,2-propanediol (125)



ジオール (124) 1.17 g (6.40 mmol) の benzene 10 ml 溶液に benzaldehyde 0.65 ml (6.40 mmol), *p*-TsOH 30 mg を加え Dean - Stark 装置を付し 5 時間加熱還流する。エーテル, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて分液し, 有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 70 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 10 v / v) の流分より無色油状のアセタール 1.65 g (96%) を得た。IR (film)  $\nu_{\max}$  1620, 1520, 1250 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.50-7.30 (m, 5H, *Ph*), 7.10 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, *Ar*), 6.80 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, *Ar*), 5.95 (s, 0.4H, *CHPh*), 5.70 (s, 0.6H, *CHPh*), 4.60-3.60 (m, 3H, *CHO*, *CH*<sub>2</sub>O), 3.75 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.25-2.65 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>*Ar*); MS *m/z* 270 (*M*<sup>+</sup>), 149 (100%); *Anal.* Calcd C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> : C, 75.52; H, 6.72. Found : C, 75.58; H, 6.87.

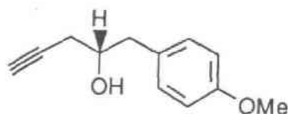
(S)-3-(4-Methoxy)phenylglycidol (36)



アセタール (125) 1.31 g (4.85 mmol) の CCl<sub>4</sub> 15 ml 溶液に NBS 917 mg (5.01 mmol) を 0 °C で加え室温で 20 時間攪拌する。反応液をセライトろ過し, ろ液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO<sub>4</sub> で乾燥後減圧下溶媒留去する。残留物を MeOH 10 ml に溶解し, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 850 mg (6.15 mmol) を加えて室温で 5 時間攪拌する。減圧下 MeOH を留去し, 残留物を Et<sub>2</sub>O に溶解し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 9 v / v) の流分より無色油状のエポキシド 546 mg (81%) を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28</sup> +1.0° (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1615, 1515 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.10 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, *Ar*), 6.80 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, *Ar*), 3.80 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.20-3.00 (m, 1H, *CHO*), 2.85-2.70 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>O), 2.50 (dd, 2H, *J*=2.4, 4.9 Hz, *CH*<sub>2</sub>*Ar*); MS *m/z* 164 (*M*<sup>+</sup>),

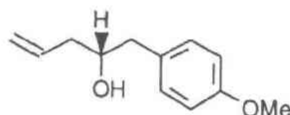
121 (100%); *Anal.* Calcd  $C_{10}H_{12}O_2$  : C, 73.12; H, 7.37. Found : C, 73.32; H, 7.41.

(*R*)-4-Hydroxy-5-(4-methoxy)  
phenyl-1-pentyne



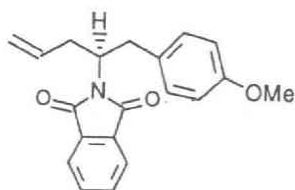
エポキシド (36) 610 mg (3.72 mmol) の DMSO 5 ml 溶液に lithium acetylide ethylene-diamine complex 520 mg (5.10 mmol) を室温で注意深く加え 1 時間攪拌する。飽和 NaCl 水溶液,  $Et_2O$  を加え分液し有機層を  $MgSO_4$  で乾燥し, 減圧下溶媒留去する。残留物をシリカゲル 35 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し,  $Et_2O$  - *n*-hexane (1 : 3 v / v) の流分より無色油状のアセチレンアルコール 578 mg (82%) を得た。 $[\alpha]_D^{23} +3.84'$  ( $c$  1.04,  $CHCl_3$ ); IR (film)  $\nu_{max}$  3450, 3300, 2150  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.10 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, Ar), 6.80 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, Ar), 4.10-3.80 (m, 1H, CHOH), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.80 (m, 2H,  $CH_2$ Ar), 2.35 (dd, 2H,  $J=2.6, 5.4$  Hz,  $CH_2$ ), 2.05 (t, 1H,  $J=2.6$  Hz, CH), 2.00 (br s, 1H, OH); MS  $m/z$  190 ( $M^+$ ), 121 (100%); *Anal.* Calcd  $C_{12}H_{14}O_2$  : C, 75.75; H, 7.42. Found : C, 75.67; H, 7.47.

(*R*)-4-Hydroxy-5-(4-methoxy)-  
phenyl-1-pentene (127)



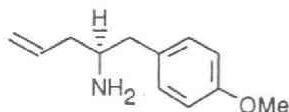
アセチレンアルコール 405 mg (2.13 mmol) の  $AcOEt$  10 ml 溶液に Lindlar 触媒 6 mg を懸濁させ  $H_2$  気流下室温で 1 時間攪拌する。セライトろ過後, 減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 12 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $Et_2O$  - *n*-hexane (1 : 3 v / v) の流分より無色油状のオレフィンアルコール (127) 383 mg (94%) を得た。 $[\alpha]_D^{22} -11.1'$  ( $c$  1.06,  $CHCl_3$ ); IR (film)  $\nu_{max}$  3400, 1610  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.10(d, 2H,  $J=8.6$  Hz, Ar), 6.80 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, Ar), 6.10-5.60 (m, 1H,  $CH_2=CH$ ), 5.30-5.00 (m, 2H,  $CH_2=CH$ ) 4.00-3.70 (m, 1H, CHOH), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.90-2.45 (m, 2H,  $CH_2$ Ar), 2.40-2.00 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.65 (br s, 1H, OH); MS  $m/z$  192 ( $M^+$ ), 121 (100%); *Anal.* Calcd  $C_{12}H_{16}O_2$  : C, 74.96; H, 8.39. Found : C, 74.96; H, 8.62.

**(R)-5-(4-Methoxy)phenyl-4-phthalimido-1-pentene**



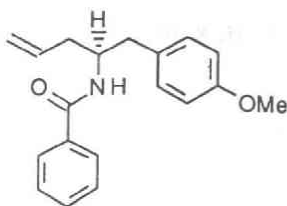
アルコール (127) 2.03 g (10.6 mmol),  $\text{PPh}_3$  3.33 g (12.7 mmol), phthalimide 1.87 g (12.7 mmol) の THF 50 ml 溶液に  $-20^\circ\text{C}$  で diisopropyl azodicarboxylate 2.50 ml (12.7 mmol) を滴下し 12 時間攪拌する。シリカゲル 20 g を加えて減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲル 100 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O} - n\text{-hexane}$  (1 : 7 v / v) の流分より無色油状のイミド 2.89 g (85%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +148^\circ$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1870, 1710, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80-7.55 (m, 4H, *Phthal*), 7.10 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, *Ar*), 6.80 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, *Ar*), 6.00-5.50 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.15-4.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 4.70-4.30 (m, 1H,  $\text{CHN}$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.50-2.40 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ,  $\text{CH}_2$ ); MS  $m/z$  321 ( $\text{M}^+$ ), 174 (100%); *Anal.* Calcd  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C, 74.25; H, 5.96; N, 4.34. Found: C, 74.07; H, 6.08; N, 4.34.

**(R)-4-Amino-5-(4-methoxy)phenyl-1-pentene (37)**



イミド 2.83 g (8.80 mmol) の EtOH 100 ml 溶液に 99% hydrazine monohydrate 0.64 ml (13.2 mmol) を加え 5 時間加熱還流する。減圧下溶媒留去し、残留物を  $\text{CHCl}_3$  で洗浄しセライトろ過する。減圧下溶媒留去し、残留物を減圧蒸留に付し、無色油状のアミン (37) 1.57 g (93%) を得た。bp  $140^\circ\text{C}$  (0.8 mmHg).  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +23.1^\circ$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3450, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, *Ar*), 6.80 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, *Ar*), 6.10-5.60 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.20-5.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.15-1.80 (m, 5H,  $\text{CHN}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ,  $\text{CH}_2$ ); MS  $m/z$  191 ( $\text{M}^+$ ), 121 (100%); HRMS calcd  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$  ( $\text{M}^+$ ) 191.1310, found 191.1319.

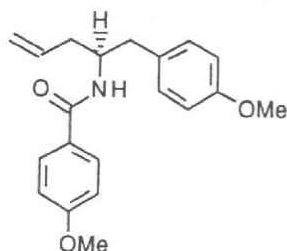
**(R)-4-Benzamido-5-(4-methoxy)phenyl-4-benzamido-1-pentene (37a)**



アミン (37) 550 mg (2.62 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  0.44 ml (3.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml 溶液に 0 °C で benzoyl chloride 0.34 ml (2.88 mmol) を滴下し 1 時間攪拌する。反応液に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml を加えて希釈後  $\text{H}_2\text{O}$ , 飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し,  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。減圧下溶媒留去し, 残留物を  $\text{EtOH}$  - *n*-hexane より再結晶してアミド (37a) 880 mg (94%) を得た。

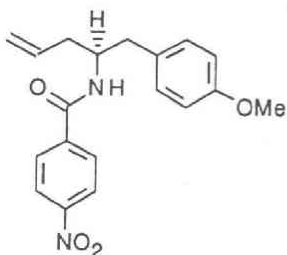
$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  -6.66° (c 0.36,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (Nujor)  $\nu_{\text{max}}$  3310, 2920, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80-7.60 (m, 2H, Ph), 7.55-7.35 (m, 3H, Ph), 7.20 (d, 2H,  $J=8.55$  Hz, Ar), 6.80 (d, 2H,  $J=8.55$  Hz, Ar), 6.15-5.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ , NH), 5.20-5.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ) 4.60-4.20 (m, 1H, CHN), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.90 (d, 2H,  $J=6.60$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.50-2.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); MS  $m/z$  295 ( $\text{M}^+$ ), 105 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74. Found: C, 77.19; H, 7.26; N, 7.82.

(R)-4-(4-methoxy)benzamido-  
-5-(*p*-methoxy)phenyl-  
1-pentene (37b)



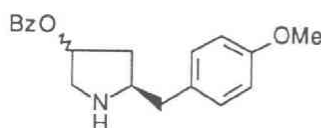
アミン (37) 500 mg (2.62 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  0.44 ml (3.14 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml 溶液に 0 °C で *p*-methoxybenzoyl chloride 490 mg (2.88 mmol) を加え 1 時間攪拌する。反応液に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml を加えて希釈後  $\text{H}_2\text{O}$ , 飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。減圧下溶媒留去し, 残留物を  $\text{EtOH}$  - *n*-hexane より再結晶してアミド (37b) 800 mg (94%) を得た。mp 130-131 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  -5.80° (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (Nujor)  $\nu_{\text{max}}$  3310, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d, 2H,  $J=8.55$  Hz, Ar), 7.25-6.75 (m, 6H,  $J=8.55$  Hz, Ar), 6.10-5.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ , NH), 5.25-4.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 4.40 (m, 1H, CHN), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.85 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.45-2.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); MS  $m/z$  325 ( $\text{M}^+$ ), 135 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : C, 73.82; H, 7.12; N, 4.30. Found: C, 73.63H, 7.16; N, 4.25.

(R)-5-(4-Methoxy)phenyl-4-(4-nitro)benzamido-1-pentene  
(37c)



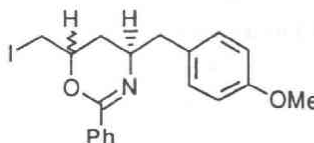
アミン (37) 250 mg (1.31 mmol), Et<sub>3</sub>N 0.22 ml (1.57 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml 溶液に 0 °C で *p*-nitrobenzoyl chloride 267 mg (1.44 mmol) を加え 1 時間攪拌する。反応液に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml を加えて希釈後 H<sub>2</sub>O, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒留去し残留物を EtOH - *n*-hexane より再結晶してアミド (37c) 440 mg (94%) を得た。無色針状晶。mp 130-131 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -7.32° (c 1.10, CHCl<sub>3</sub>); IR (Nujor)  $\nu_{\max}$  3310, 1620 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (d, 2H, Ar), 7.25-6.75 (m, 6H, Ar), 6.10-5.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH, NH), 5.25-4.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 4.40 (m, 1H, CHN), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 2.45-2.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); MS *m/z* 325 (M<sup>+</sup>), 135 (100%); Anal. Calcd C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 67.05; H, 5.92; N, 8.23. Found: C, 66.87; H, 5.92; N, 8.11.

(2*R*,4*RS*)-4-Benzoyloxy-2-(4-methoxy)benzylpyrrolidine  
(129)



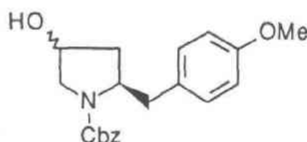
アミド (37a) 120 mg (0.41 mmol) の THF - H<sub>2</sub>O (1 : 1 v / v) 6 ml 溶液に 0 °C で I<sub>2</sub> 310 mg (1.23 mmol) を加え 72 時間攪拌する。反応液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 5 ml 及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml を加え分液する。有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し, 減圧下溶媒を留去する。残留物をシリカゲル 5 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, MeOH - CHCl<sub>3</sub> (1 : 20 v / v) の流分より淡黄色油状のピロリジンエステル (129) 114 mg (90%) を得た。IR (film)  $\nu_{\max}$  3350, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.10-7.90 (m, 2H, Ph), 7.70-7.30 (m, 3H, Ph), 7.10 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, Ar), 6.80 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, Ar), 5.60-5.30 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 3.80 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 3.70-2.90 (m, 3H, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-H $\alpha$ ), 2.80 (t, 2H, *J*=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ar), 2.55-1.50 (m, 3H, NH, C<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>); MS *m/z* 312 (MH<sup>+</sup>), 68 (100%); HRMS calcd C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 191.1310, found 191.1310.

(3*R*,5*RS*)-6-Iodomethyl-4-(4-methoxy)benzyl-1,4,5,6-tetrahydrooxazine  
(128)



アミド (37a) 120 mg (0.41 mmol) の THF - H<sub>2</sub>O (1 : 1 v / v) 6 ml 溶液に 0 °C で I<sub>2</sub> 310 mg (1.23 mmol) を加え 72 時間攪拌する。反応液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 5 ml 及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml を加え分液する。有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し, 減圧下溶媒を留去する。残留物をシリカゲル 5 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, MeOH - CHCl<sub>3</sub> (1 : 20 v / v) の流分より淡黄色油状の (128) 114 mg (90%) を得た。IR (film)  $\nu_{\max}$  1650 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.05-7.85 (m, 2H, Ph), 7.50-7.30 (m, 3H, Ph), 7.20 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, Ar), 6.80 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, Ar), 4.30-3.95 (m, 1H, CHN), 3.79 (br s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.85-3.65 (m, 1H, CHO), 3.30 (d, 2H, *J*=5.6 Hz, CH<sub>2</sub>I), 3.20-2.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 2.10-1.70 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.55-1.05 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H); MS *m/z* 421 (M<sup>+</sup>), 121 (100%); HRMS calcd C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>I (M<sup>+</sup>) 421.0541, found 421.0499.

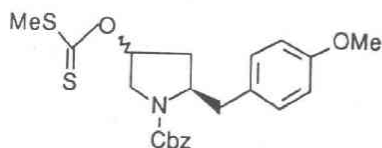
(2*R*,4*RS*)-1-Benzylloxycarbonyl-4-hydroxy-2-(4-methoxy)benzylpyrrolidine (133)



ピロリジン (129) 390 mg (1.25 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml に溶解し, Et<sub>3</sub>N 0.27 ml (1.63 mmol), benzyl chloroformate 0.21 ml (1.50 mmol) を加え 12 時間攪拌する。反応液の大部分を減圧留去後, 残留物を Et<sub>2</sub>O に溶解し 5% HCl 水溶液, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄後, 有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒留去した残留物を MeOH 10ml に溶解し, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 190 mg (1.38 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌する。MeOH を減圧下留去し, 残留物に飽和 NaCl 水溶液を加え Et<sub>2</sub>O で抽出し, 有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 12 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し, Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (4 : 1 v / v) の流分より無色油状のアルコール (133) 388 mg (91%) を得た。IR (film)  $\nu_{\max}$  3400, 1690 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (s, 5H, Ph), 7.10 (br d, 2H, *J*=8.6 Hz, Ar), 6.80 (m, 2H, Ar), 5.20 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.50-3.90 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H $\beta$ , C<sub>2</sub>-H $\alpha$ ), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70-2.50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ar, C<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>), 2.00-1.60 (m, 3H, OH, C<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>); MS *m/z* 341 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); HRMS calcd C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 341.1626, found 341.1633.

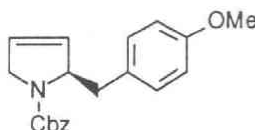


**Methyl 4-[(2*R*,4*RS*)-1-benzyloxy-carbonyl-4-hydroxy-2-(4-methoxy)benzyl-pyrrolidine]-carbodithioate (134)**



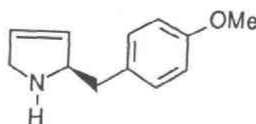
アルコール (133) 148 mg (0.43 mmol) の benzene 3 ml 溶液に tetrabutylammonium hydrogensulfate 148 mg (0.43 mmol) と carbon disulfide 34  $\mu$ l (0.56 mmol) を加え 10 分攪拌後, 50% NaOH 水溶液 1 ml を加え 25 分攪拌する. iodomethane 33  $\mu$ l (0.52 mmol) を加え 3 時間攪拌後, 飽和 NaCl 水溶液を加え Et<sub>2</sub>O で抽出する. 有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後, 減圧下溶媒留去する. 残留物をシリカゲル 8 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し, Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分より無色油状のキサンテート (134) 182 mg (90%) を得た. IR (film)  $\nu_{\max}$  1700, 1605, 1410 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (s, 5H, Ph), 7.20-6.70 (m, 4H, Ar), 6.10-5.80 (m, 0.33H, C<sub>4</sub>-H $\beta$ ), 5.80-5.60 (m, 0.66H, C<sub>4</sub>-H $\beta$ ), 5.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.55-4.00 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H $\alpha$ ), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50-2.65 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ar, C<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>), 2.65 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 2.30-2.00 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>); MS *m/z* 431 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); HRMS calcd C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O) 310.0571, found 310.0584.

**(*R*)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-(4-methoxy)benzyl-3-pyrroline (135)**



キサンテート (134) 123 mg (0.26 mmol) の *o*-dichlorobenzene 10 ml 溶液を 180 °C で 1.5 時間加熱する. 溶媒留去後残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 7 v / v) の流分よりピロリン (135) 59.5 mg (86%) を得た. Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane より再結晶して無色針状晶を得た. mp 49-50 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> - 190' (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1700, 1610 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40(s, 5H, Ph), 7.10-6.75 (m, 4H, Ar), 5.70 (m, 2H, CH=CH), 5.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.90-4.60 (m, 1H, C<sub>2</sub>-H $\alpha$ ), 4.30-4.05 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.90-3.60 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H), 3.30-2.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); MS *m/z* 323 (M<sup>+</sup>), 121 (100%); HRMS calcd C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 323.1521, found 323.1551.

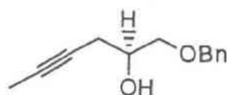
(R)-2-(p-methoxy)benzyl-  
3-pyrroline (39)



カルバメート (135) 117 mg (0.36 mmol) の ethylene glycol 3 ml 溶液に NaOH 1.0 g (25.0 mmol) を加え 120 °C で 14 時間攪拌する。飽和 NaCl 水溶液を加え  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。溶媒留去し残留物をシリカゲル 5 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し、 $\text{MeOH} - \text{CHCl}_3$  (1 : 19 v / v) の流分より淡黄色油状のピロリン (35) 72 mg (89%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -101'$  (c 1.44, THF) [lit.<sup>31j)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} -89.3'$  (c 1.26, THF)]; IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3300, 1610, 1515, 1240, 1180  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (d, 2H,  $J=8.55$  Hz, Ar), 6.80 (d, 2H,  $J=8.55$  Hz, Ar), 5.95-5.65 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.35-4.00 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.95-2.60 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}_2$ ), 2.40 (d, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.15 (br s, 1H, NH); MS  $m/z$  189 ( $\text{M}^+$ ), 121 (100%).

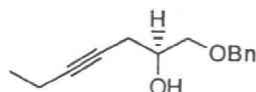
第6節 第3章の実験

(S)-1-Benzyl-2-hydroxy-  
4-hexyne (46a)



アセチレンアルコール (40) 5.17 g (27.2 mmol), HMPA 9.50 ml (55.0 mmol) の THF 100 ml 溶液に -78 °C で  $n\text{-BuLi}$  溶液 35.3 ml (55.0 mmol) を滴下し 30 分攪拌後 iodomethane 2.20 ml (35.0 mmol) を加え、室温に昇温し 12 時間攪拌する。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を加え  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄後  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。溶媒留去し、残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、 $\text{Et}_2\text{O} - n\text{-hexane}$  (1 : 6 v / v) の流分より無色油状のアセチレンアルコール (46a) 4.88 g (88%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{29} +12.2'$  (c 2.04,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3450, 1150  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (s, 5H, Ph), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.05-3.75 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.70-3.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.50-2.25 (m, 3H, OH,  $\text{CH}_2$ ), 1.80 (t, 3H,  $J=2.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  204 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$  : C, 76.44; H, 7.90. Found : C, 76.63; H, 8.09.

**(S)-1-Benzoyloxy-2-hydroxy-4-heptyne (46b)**



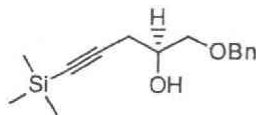
アセチレンアルコール (40) 1.50 g (7.9 mmol), HMPA 3.0 ml (17.4 mmol) の THF 15 ml 溶液に -78 °C で *n*-BuLi 溶液 11.0 ml (17.0 mmol) を滴下し 30 分攪拌後 ethyl bromide 0.77 ml (10.3 mmol) を加え室温に昇温し 12 時間攪拌する。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え Et<sub>2</sub>O で抽出し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。溶媒留去し、残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、無色油状のアセチレンアルコール Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 6 v / v) の流分より (48b) 1.14 g (66%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>29</sup> +12.2° (c 2.04, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 3450, 1150 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (s, 5H, Ph), 4.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.10-3.70 (m, 1H, CHOH), 3.65 (dd, 1H, J=4.0, 9.5 Hz, CH<sub>2</sub>OBn), 2.45 (dt, 2H, J=6.1, 2.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.20 (tq, 2H, J=2.2, 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.80 (br s, 1H, OH), 1.11 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>); MS m/z 218 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); Anal. Calcd C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> : C, 77.03; H, 8.31. Found : C, 77.01; H, 8.35.

**(S)-1-Benzoyloxy-5-benzyl-2-hydroxy-4-pentyne (46c)**



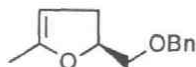
アセチレンアルコール (40) 1.50 g (7.9 mmol), HMPA 3.0 ml (17.4 mmol) の THF 50 ml 溶液に -78 °C で *n*-BuLi 溶液 11.0 ml (17.0 mmol) を滴下し 30 分攪拌後, benzyl bromide 1.1 ml (9.5 mmol) を加え室温に昇温し 12 時間攪拌する。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え Et<sub>2</sub>O で抽出し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。溶媒留去し、残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 6 v / v) の流分より (46c) 1.06 g (48%) を得た。IR (film) ν<sub>max</sub> 3400 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (s, 10H, Ph), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.05 (m, 1H, CHOH), 3.70-3.55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>OBn), 2.75 (dt, 2H, J=6.4, 2.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.50 (d, 1H, J=4.3 Hz, OH); MS m/z 280 (M<sup>+</sup>), 91 (100%)

**(S)-1-Benzoyloxy-2-hydroxy-5-trimethylsilyl-4-pentyne (46d)**



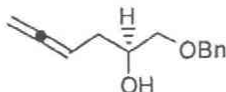
アセチレンアルコール (40) 5.17 g (27.2 mmol), HMPA 9.50 ml (55.0 mmol) の THF 100 ml 溶液に -78 °C で *n*-BuLi 溶液 35.3 ml (55.0 mmol) を滴下し 30 分攪拌後 chlorotrimethylsilane 2.20 ml (35.0 mmol) を加え室温に昇温し, 12 時間攪拌する. 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え Et<sub>2</sub>O で抽出し, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥する. 溶媒留去し, 残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 6 v / v) の流分より無色油状のアセチレンアルコール (46 d) 4.88 g (88%) を得た. IR (film)  $\nu_{\max}$  3450, 2180, 1150 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25 (s, 5H, Ph), 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.00-3.65(m, 1H, CHOH), 3.60-3.28(m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.49 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (d, 1H, OH), 0.05 (s, 9H, TMS); MS *m/z* 261 (M-1), 91 (100%); Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>OSi : C, 68.65; H, 8.45. Found : C, 68.61; H, 8.48.

(*S*)-2-Benzylloxymethyl-5-methyl-2,3-dihydrofuran (48a)



アセチレンアルコール (46a) 1.20 g の DMSO 10 ml 溶液に *t*-BuOK 1.35 g (12.1 mmol) を加え 60 °C で 10 分攪拌する. H<sub>2</sub>O を加え Et<sub>2</sub>O で抽出し有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥する. 溶媒留去し, 残留物を減圧蒸留に付し, 無色油状のジヒドロフラン (48a) 1.08 g (90%) を得た. IR (film)  $\nu_{\max}$  1680, 1195 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (s, 5H, Ar), 4.95-4.50 (m, 2H, CH=C, C<sub>2</sub>-H), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.60 (dd, 1H, *J*=7.2, 10.0 Hz, CHOBn), 3.45 (dd, 1H, *J*=4.3, 10.0 Hz, CHOBn), 2.80-2.20 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>), 1.75(s, 3H, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 204 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); HRMS calcd C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 204.1150, found 204.1137.

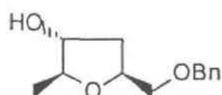
(*S*)-1-Benzylloxymethyl-2-hydroxy-4,5-hexadiene (142)



アセチレンアルコール (40) 1.73 g (9.10 mmol) の 1,4-dioxane 30 ml 溶液に paraformaldehyde 1.31 g (14.5 mmol), diisopropylamine 1.50 ml (10.9 mmol) 及び CuBr 430 mg (3.00 mmol) を加え 18 時間加熱還流する. 反応液に H<sub>2</sub>O 30 ml を加え Et<sub>2</sub>O 50 ml で抽出し MgSO<sub>4</sub> で乾燥する. 溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 60 g を用いてカラムクロマト

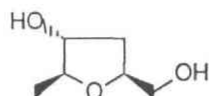
グラフィーに付し, Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 6 v / v) の流分より無色油状のアレンアルコール (142) 1.29 g (70%) を得た.  $[\alpha]_D^{20} + 4.66'$  (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  3450, 1960 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (s, 5H, Ar), 5.30-4.95 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.75-4.55 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.05-3.70 (m, 1H, CHOH), 3.65-3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.40 (br d, 1H, OH), 2.35-2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); MS *m/z* 204 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); Anal. Calcd C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> : C, 76.44; H, 7.90. Found : C, 76.67; H, 7.92.

**(2*S*,3*R*,5*S*)-5-Benzoyloxymethyl-3-hydroxy-2-methyltetrahydrofuran (50)**



ジヒドロフラン (48a) 1.33 g (5.60 mmol) の THF 10 ml 溶液に 0.5 M dicyclohexylborane in THF 15.6 ml (7.60 mmol) を 0 °C で加え 1 時間攪拌する. EtOH 5 ml, 3 N NaOH 水溶液 4 ml, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水溶液 2.9 ml を加え 50 °C で 30 分攪拌する. EtOH を留去し飽和 NaCl 水溶液を加え Et<sub>2</sub>O で抽出する. 有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後, 溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 120 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し, 無色油状のアルコール (50) 850 mg (76%) を得た.  $[\alpha]_D^{23} -13.0'$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  3430, 1455, 1100 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 (s, 5H, Ar), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.50-4.10 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 4.05-3.70 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>5</sub>-H), 3.50 (d, 2H, *J*=4.40 Hz, CH<sub>2</sub>OBn), 2.05-1.80 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>), 1.70 (br s, 1H, OH), 1.34 (d, 3H, *J*=6.10 Hz, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 222 (M<sup>+</sup>), 101 (100%); Anal. Calcd C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> : C, 70.24; H, 8.16. Found : C, 70.00; H, 8.13.

**(2*S*,3*R*,5*S*)-3-Hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methyltetrahydrofuran (51)**

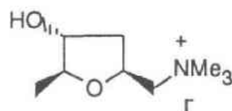


ベンジルエーテル (50) 820 mg (3.69 mmol), MeOH 20 ml, CHCl<sub>3</sub> 0.1 ml, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> -C 40 mg を懸濁させ, H<sub>2</sub> 気流下室温で 20 時間攪拌する. セライトろ過後, 減圧下溶媒留去して得た残留物をシリカゲル 20 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し MeOH - Et<sub>2</sub>O (1 : 19 v / v) の流分より既知のジオール 462 mg (88%) を得た.  $[\alpha]_D^{23} -6.25'$  (c

0.50,  $\text{CHCl}_3$ ). [ lit. <sup>40c</sup> ]  $[\alpha]_D^{25} -6.0^\circ$  (c 0.50,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3350, 1100  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.40-4.05 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 4.05-3.30 (m, 4H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.50 (br d, 2H, OH), 2.20-1.70 (m, 2H,  $\text{C}_4\text{-H}_2$ ), 1.30 (d, 3H,  $J=6.10$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  133 ( $\text{MH}^+$ ).

(+)-Muscarine iodide

(49)



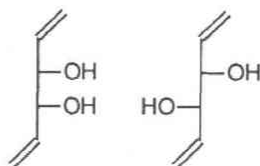
アルコール 264 mg (1.40 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1 ml 溶液に  $\text{Et}_3\text{N}$  0.49 ml (3.50 mmol),  $p\text{-TsCl}$  400 mg (2.10 mmol) を加え, 室温で 5 時間攪拌する. 反応液に  $\text{Et}_2\text{O}$  を加え, 飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄後,  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し, 粗トシレート (144) 392 mg を得た.

粗トシレート (144) 392 mg の 2-butanone 5 ml 溶液に  $\text{NaI}$  859 mg (5.73 mmol) を加えて 1 時間加熱還流する.  $\text{Et}_2\text{O}$  を加え  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液、飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄後  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し溶媒留去する. 残留物をシリカゲル 15 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  -  $n\text{-hexane}$  (1 : 3 v / v) の流分よりヨウ素体 (145) 291 mg (70%) を得た.

ヨウ素体 (145) 291 mg と飽和  $\text{Me}_3\text{N}$  の  $\text{EtOH}$  10 ml 溶液をガラス封管中 100  $^\circ\text{C}$  で 2 時間加熱する. 減圧下溶媒留去し, 残留物を  $\text{H}_2\text{O}$  -  $\text{EtOH}$  より再結晶しムスカリン (49) (38% 3 steps) を得た. mp 150-151 $^\circ$   $[\alpha]_D^{27} +7.55^\circ$  (c 0.98,  $\text{CHCl}_3$ ). [ lit. <sup>40d</sup> ] mp 147-148 $^\circ$   $[\alpha]_D^{21} +6.2^\circ$  (c 2.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.76 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 4.24 (ddd,  $J=2.5$ , 5.5, 2.0 Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4.16 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.96 (dd, 1H,  $J=14.0$ , 2.0 Hz,  $\text{CHN}$ ), 3.55 (dd, 1H,  $J=14.0$ , 9.5 Hz,  $\text{CHN}$ ), 3.28 (s, 9H,  $\text{NMe}_3$ ), 2.17 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.04 (ddd, 1H,  $J=14.0$ , 5.5, 10.0 Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 1.24 (d, 3H,  $J=6.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

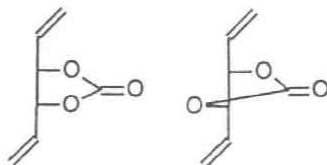
第7節 第4章の実験

1,5-Hexadiene-3,4-diol (52)



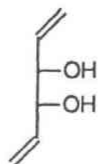
アクロレイン 104 ml (1.56 mol) と Zn - Cu 110 g (1.71 mol) の THF 780 ml 懸濁液に -10℃ 以下の内温を保つように AcOH 154 ml の THF 100 ml 溶液を滴下する。Et<sub>2</sub>O 1000 ml を加えてろ過し、溶媒留去する。残留物を減圧蒸留に付し *meso*, *DL*-ジオール (52) 86.6 g (97.5%) を得た。bp 110-120℃ (18 mmHg). IR (film)  $\nu_{\max}$  3400, 1640 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.20-5.30 (m, 6H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.15 (m, 4/3H, *meso*-CHOH), 4.00 (br s, 2/3H, *DL*-CHOH), 3.00 (br s, 2H, OH); MS(FD) m/z 115 (MH<sup>+</sup>), 57(100%).

Divinylethylene Carbonate  
(146)



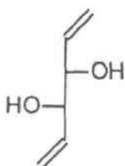
*meso*, *DL*-ジオール (52) 60.0 g (0.53 mol), diethyl carbonate 153 ml (1.26 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 4.4 g (32 mmol) の混合物を Dean - Stark 装置を用いて 110℃ で 5 時間加熱する。Et<sub>2</sub>O 300 ml を加え セライトろ過し溶媒留去する。残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分より無色油状の *DL*-カーボネート 23.9 g (32.5%) を, Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 1 v / v) の流分より無色油状の *meso*-カーボネート 27.3 g (37.1%) を得た。 *DL*-カーボネート: IR (film)  $\nu_{\max}$  1800, 1640 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.10-5.70 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.65-5.30 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.80-4.60 (m, 2H, CHOH); MS(FD) m/z 141 (MH<sup>+</sup>), 57 (100%). *meso*-カーボネート: IR (film)  $\nu_{\max}$  1800, 1640 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.00-5.30 (m, 6H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.80-4.60 (m, 2H, CHOH); MS(FD) m/z 141 (MH<sup>+</sup>), 57 (100%).

*meso*-1,5-Hexadiene-3,4-diol  
(*meso*-52)



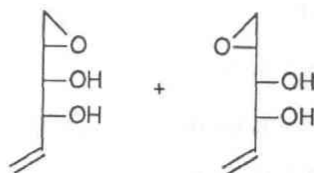
$\text{LiAlH}_4$  6.50 g (171 mmol) の THF 200 ml 懸濁液に 0 °C で *meso*-カーボネート 22.8 g (163 mmol) の THF 50 ml 溶液を滴下し 1 時間攪拌する。飽和  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液を加え室温で 18 時間攪拌後 セライトろ過する。溶媒留去し、残留物を減圧蒸留に付し、無色油状のジオール (*meso*-52) 17.6 g (95%) を得た。: bp 110-120 °C (18 mmHg). IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3400  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.20-5.00 (m, 6H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.25-4.00 (m, 2H,  $\text{CHOH}$ ), 2.80-2.60 (br s, 2H, OH); MS(FD)  $m/z$  115 ( $\text{MH}^+$ ), 57 (100%).

*DL*-1,5-Hexadiene-3,4-diol  
(*DL*-52)



$\text{LiAlH}_4$  6.50 g (171 mmol) の THF 200 ml 懸濁液に 0 °C で *DL*-カーボネート 22.8 g (163 mmol) の THF 50 ml 溶液を滴下し 1 時間攪拌する。飽和  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液を加え室温で 18 時間攪拌後 セライトろ過する。溶媒留去し、残留物を減圧蒸留に付し、無色油状のジオール (*DL*-52) 17.6 g (95%) を得た。: bp 110-120 °C (18 mmHg). IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3400  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.20-5.00 (m, 6H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.25-4.00 (m, 2H,  $\text{CHOH}$ ), 2.80-2.60 (br s, 2H, OH); MS(FD)  $m/z$  115 ( $\text{MH}^+$ ), 57 (100%).

Sharpless asymmetric epoxidation  
reaction of *meso*-divinyl-  
ethyleneglycol :  
(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-Dihydroxy-  
5,6-epoxy-1-hexene (66)

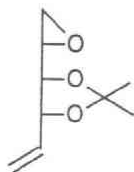


4A-MS は使用前に乳鉢で粉碎し 1 mmHg 200 °C で 5 時間乾燥したものを用いた。4A-MS 2.0 g,  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  3.0 ml (10.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  300 ml 懸濁液に -25 °C で *L*-(+)-DIPT 4.70 g (20.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml 溶液を加え、15 分攪拌後 *meso*-ジオール 1.14 g (10.0



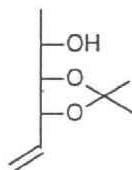
mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml 溶液を加えさらに 30 分撹拌する。3.2 M TBHP の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 94 ml (300 mmol) を加え 72 時間撹拌する。acetone 90 ml,  $\text{H}_2\text{O}$  18 ml を加え室温で 6 時間撹拌し、セライトろ過する。セライト上の残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF でさらに抽出する。溶媒留去して得られた残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、 $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1 : 1 v/v) の流分より未反応のジオール 332 mg (29%) を、 $\text{Et}_2\text{O}$  の流分より分離不可能なジアステレオ混合物として無色油状のエポキシド 658 mg (57%) を得た。IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3400  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.20-5.80 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.55-5.20 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.40-4.20 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.85 (br t, 1H,  $J=3.90$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.30-3.00 (m, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.90-2.70 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.45 (br s, 2H, OH); MS (FD)  $m/z$  131 ( $\text{MH}^+$ ), 57 (100%).

(3*R*,4*S*,5*S*)-5,6-Epoxy-3,4-isopropylidenedioxy-1-hexene  
(71)



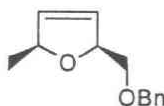
エポキシド (66) 500 mg (3.85 mmol), 2,2-dimethoxypropane 2.40 ml (19.2 mmol) の acetone 5 ml 溶液を室温で 48 時間撹拌する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml を加え飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。溶媒留去し、残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1 : 15 v/v) の流分より無色油状の major -アセトニド (71) 515 mg (79%) 及び無色油状の minor -アセトニド 73 mg (11%) を得た。Major (erythro) epoxide (71):  $[\alpha]_{\text{D}}^{30} -11.1^\circ$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.00 (ddd, 1H,  $J=6.6, 10.0, 16.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.60-5.25 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.74 (t, 1H,  $J=6.6$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.77 (t, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.10-2.75 (m, 2H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.68 (dd, 1H,  $J=2.7, 5.1$  Hz), 1.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$ ; Anal. Calcd  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ : C, 63.51; H, 8.29. Found: C, 63.36; H, 8.15. Minor (threo) epoxide:  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} -17.9^\circ$  (c 1.15,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.95 (ddd, 1H,  $J=7.1, 9.8, 17.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.60-5.20 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.68 (t, 1H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.87 (t, 1H,  $J=6.1$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 2.95 (m, 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.76 (t, 1H,  $J=4.2$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.60 (dd, 1H,  $J=2.7, 5.1$  Hz), 1.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$ ; Anal. Calcd  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ : C, 63.51; H, 8.29. Found: C, 63.72; H, 8.31.

(3*R*,4*S*,5*S*)-5-Hydroxy-3,4-isopropylidenedioxy-1-hexene  
(149)



エポキシド (71) 270 mg (2.08 mmol) の THF 1 ml 溶液に  $\text{LiAlH}_4$  95 mg (2.50 mmol) を加え 10 分攪拌する。飽和  $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液を加え 6 時間攪拌後 セライトろ過し、減圧下溶媒留去して無色油状のアルコール (149) 253 mg (92%) を得た。  $[\alpha]_D^{28} +6.47'$  ( $c$  1.40,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3450, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (ddd, 1H,  $J=7.3$ , 10.0, 17.3 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.55-5.20 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.55 (dd, 1H,  $J=6.2$  Hz,  $J=7.1$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.05-3.60 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.75 (br s, 1H, OH) 1.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  172 ( $\text{M}^+$ ), 57 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C, 62.77; H, 9.36. Found: C, 62.53; H, 9.26.

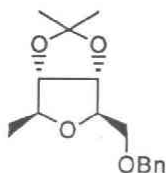
(2*S*,5*S*)-2-Benzoyloxymethyl-5-methyl-2,5-dihydrofuran (150)



アルコール (50) 3.45 g (15.5 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30 ml 溶液に  $\text{Et}_3\text{N}$  5.4 ml (38.9 mmol), DMAP 190 mg (1.55 mmol),  $p\text{-TsCl}$  4.44 g (23.3 mmol) を加え、室温で 36 時間攪拌する。溶媒を留去後、残渣を  $\text{Et}_2\text{O}$  50 ml に溶解し飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。溶媒留去して粗トシレート 5.55 g を得た。精製することなく次の反応に用いる。

粗トシレート 5.55 g (14.8 mmol), 粉末  $\text{KOH}$  4.10 g (73.8 mmol) の混合物をクーゲロールを用いて 0.8 mmHg で 140  $^{\circ}\text{C}$  に加熱する。留出物をシリカゲル 80 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  -  $n\text{-hexane}$  (1 : 15 v / v) の流分より無色油状のジヒドロフラン (150) 2.43 g (77%) を得た。  $[\alpha]_D^{25} -44.5'$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1461, 1421  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (s, 5H,  $\text{Ph}$ ), 4.90 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 4.58 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.49 (d, 2H,  $J=5.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1.30 (d, 3H,  $J=6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  204 ( $\text{M}^+$ ), 83 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ : C, 76.44; H, 7.90. Found: C, 76.63; H, 7.88.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-Benzoyloxymethyl-  
3,4-isopropylidenedioxy-5-  
methyl-tetrahydrofuran (151)

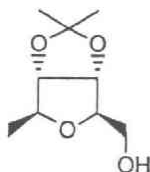


ジヒドロフラン (150) 558 mg (2.73 mmol) と *N*-methylmorpholine *N*-oxide 738 mg (5.46 mmol) の THF - H<sub>2</sub>O (2 : 1 v / v) 1.5 ml 溶液に 0.15 M OsO<sub>4</sub> THF 溶液 0.91 ml (0.14 mmol) を滴下し, 0 °C で 2 時間攪拌する. AcOH を加えて溶媒留去し, 残渣に飽和 NaCl 水溶液を加え, Et<sub>2</sub>O 抽出する. MgSO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去し, 残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し 6.8 : 1 の分離不能なジアステレオ混合物としてジオール 609 mg (94%) を得た.

ジオール 600 mg (2.70 mmol), 2, 2-dimethoxypropane 1.6 ml (13.0 mmol) の acetone 7 ml 溶液を室温で 24 時間攪拌する. 溶媒留去後の残渣に Et<sub>2</sub>O 30 ml を加え飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO<sub>4</sub> で乾燥する. 溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 15 v / v) の流分より無色油状の major -アセトニド 593 mg (79%) を Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 10 v / v) の流分より無色油状の minor -アセトニド 87 mg (11%) を得た. major -アセトニド.  $[\alpha]_D^{25} + 8.92^\circ$  (*c* 1.28, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max} 1080 \text{ cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.59 (s, 5H, *Ph*), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.55 (dd, 1H, *J*=4.3, 6.1 Hz, C<sub>3</sub>-*H*), 4.25 (dd, 1H, *J*=4.9, 6.1 Hz, C<sub>4</sub>-*H*), 4.07 (dt, 1H, *J*=4.3, 5.5 Hz, C<sub>2</sub>-*H*), 3.98 (dq, 1H, *J*=6.1, 4.8 Hz, C<sub>5</sub>-*H*), 3.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (d, 3H, *J*=6.1 Hz, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 278 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> : C, 69.04; H, 7.97. Found : C, 69.18; H, 7.94.

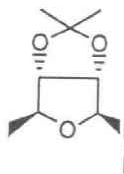
minor -アセトニド:  $[\alpha]_D^{25} - 29.7^\circ$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max} 1080 \text{ cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (s, 5H, *Ph*), 4.70 (d, 1H, *J*=11.4 Hz, CHPh), 4.50 (d, 1H, *J*=11.4 Hz, CHPh), 4.65-4.45 (m, 4H, C<sub>3</sub>-*H*, C<sub>4</sub>-*H*, C<sub>2</sub>-*H*, C<sub>5</sub>-*H*), 3.70-3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.40 (d, 3H, *J*=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 278 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> : C, 69.04; H, 7.97. Found : C, 69.04; H, 8.03.

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-Hydroxymethyl-3,4-isopropylidenedioxy-5-methyl-tetrahydrofuran (151a)**



ベンジルエーテル (151) 512 mg (1.40 mmol) 及び 20% Pd-C(OH)<sub>2</sub> 50 mg MeOH 5 ml 懸濁液を, H<sub>2</sub> 気流下室温で 11 時間攪拌する. セライトろ過後, 減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1:1 v/v) の流分よりアルコール (151a) 330 mg (95%) を得た.  $[\alpha]_D^{25} + 8.61^\circ$  (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  3450 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.60 (dd, 1H, *J*=4.4, 6.9 Hz, C<sub>3</sub>-H), 4.20 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 3.90 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>5</sub>-H), 3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.15 (br s, 1H, OH), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (d, 3H, *J*=5.6 Hz, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 189 (MH<sup>+</sup>), 173 (100%); HRMS calcd C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> (M-CH<sub>3</sub>) 173.0814, found 173.0838.

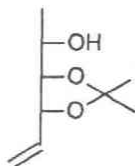
**(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-Iodomethyl-3,4-isopropylidenedioxy-5-methyltetrahydrofuran (151c)**



アルコール (151a) 264 mg (1.40 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 ml 溶液に Et<sub>3</sub>N 0.49 (3.50 mmol), *p*-TsCl 400 mg (2.10 mmol) を加え, 室温で 5 時間攪拌する. 反応液に Et<sub>2</sub>O を加え, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し粗トシレートを得た. 生成することなく次の反応に用いる.

粗トシレート 392 mg の 2-butanone 5 ml 溶液に NaI 859 mg (5.73 mmol) を加えて 1 時間加熱還流する. Et<sub>2</sub>O を加え Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 溶媒留去する. 残留物をシリカゲル 15 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1:3 v/v) の流分より無色油状のヨウ素体 291 mg (70%) を得た.  $[\alpha]_D^{25} + 3.27^\circ$  (c 1.18, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1080 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.40 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 4.00 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>5</sub>-H), 3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>I), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (d, 3H, *J*=3.6 Hz, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 298 (M-1), 283 (100%); HRMS calcd C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>I (M-CH<sub>3</sub>) 282.9833, found 282.9827.

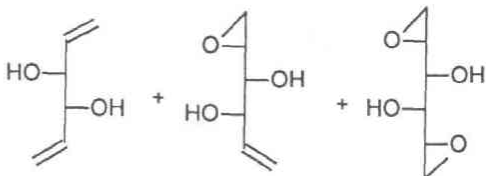
(3*R*,4*S*,5*S*)-5-Hydroxy-3,4-isopropylidenedioxy-1-hexene  
(149)



ヨウ素体 (151c) 892 mg (2.99 mmol), Zn dust (activated) 587 mg (8.98 mmol) の MeOH 10 ml 懸濁液を 12 時間超音波照射する。MeOH を留去後残渣に AcOEt 20 ml を加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。溶媒留去後残留物をシリカゲル 3 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 3 v / v) の流分よりアルコール 499 mg (97%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +6.05° (c 1.55, CHCl<sub>3</sub>)。諸スペクトルデータは標品のそれと一致した。

Sharpless kinetic resolution of  
racemic *DL*-divinylethyleneglycol

: 1.2 Equiv. TBHP



4A-MS 6.0 g, Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> 9.0 ml (30.0 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1200 ml 懸濁液に -25 °C で *L*-(+)-DIPT 14.1 g (60.0 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml 溶液を加え、15 分攪拌後 *DL*-ジオール 3.42 g (30.0 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 ml 溶液を加えさらに 30 分攪拌する。1.8 M TBHP の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 33 ml (60 mmol) を加え 10 時間攪拌する。Acetone 270 ml, H<sub>2</sub>O 54 ml を加え室温で 6 時間攪拌し、セライトろ過する。セライト上の残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF でさらに抽出する。溶媒留去して得られた残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 1 v / v) の流分より未反応のジオール 1.68 g (47%) を、Et<sub>2</sub>O の流分よりモノエポキシド 433 mg (11%) を、5% MeOH in Et<sub>2</sub>O の流分よりビスエポキシド 258 mg (6%) を得た。ジオール [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> + 87.0° (c 1.04, EtOH); モノエポキシド [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> - 17.9° (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 3340 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.95-5.82 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.37 (dd, 1H, *J*=1.1, 17.2 Hz, CH=CH), 5.35 (dd, 1H, *J*=1.1, 10.6 Hz, CH=CH), 4.15 (br t, 1H, *J*=4.5 Hz, C<sub>4</sub>-H), 3.40 (br q, 1H, *J*=4.7 Hz, C<sub>3</sub>-H), 3.13-3.05 (m, 3H, OH, C<sub>2</sub>-H), 2.77 (br t, 1H, *J*=4.7 Hz, C<sub>1</sub>-H), 2.73 (m, 1H, C<sub>1</sub>-H); MS *m/z*; <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.4(d), 118.1(t), 74.6(d), 73.5(d), 52.6(d), 44.7(t); MS(FD) *m/z* 131 (M-1), 57

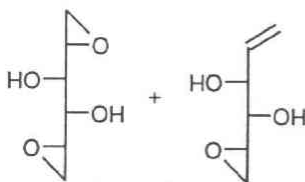
(100%).

ビスエポキシド mp 87-88 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $[\alpha]_D^{28} -17.9^\circ$  ( $c$  1.15,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (br d, 2H,  $J=2.9$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.18 (br m, 2H, 6 lines  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 2.82 (t, 2H,  $J=4.7$  Hz,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.80 (dd, 1H,  $J=2.9, 5.1$  Hz), 2.73 (br s, 2H, OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  72.1(d), 52.5(d), 44.4(t); MS(FD)  $m/z$  147( $\text{MH}^+$ ), 73(100%); *Anal.* Calcd  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ : C, 49.31; H, 6.90. Found: C, 49.16; H, 6.85.

#### : 2.0 Equiv. TBHP

4A-MS 2.0 g,  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  3.0 ml (10.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  350 ml 懸濁液に -25 °C で *L*-(+)-DIPT 4.70 g (20.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml 溶液を加え, 15 分攪拌後 *DL*-ジオール 1.14 g (10.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml 溶液を加えさらに 30 分攪拌する. 1.8 M TBHP の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 55.6 ml (100 mmol) を加え 8 時間攪拌する. acetone 90 ml,  $\text{H}_2\text{O}$  18 ml を加え室温で 6 時間攪拌し セライトろ過する. セライト上の残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF でさらに抽出する. 溶媒留去して得られた残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1:1 v/v) の流分より未反応のジオール 469 mg (36%) を,  $\text{Et}_2\text{O}$  の流分よりモノエポキシド 42 mg (3%) を, MeOH -  $\text{Et}_2\text{O}$  (1:19 v/v) の流分よりビスエポキシド 168 mg (12%) を得た.

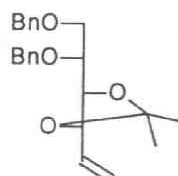
#### Sharpless asymmetric epoxidation reaction of (*R,R*)-*DL*-divinylethyleneglycol



4A-MS 2.0 g,  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  3.0 ml (10.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  300 ml 懸濁液に -25 °C で *D*-(-)-DIPT 2.81 g (12.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml 溶液を加え, 15 分攪拌後 (*R,R*)-ジオール 1.14 g (10.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 ml 溶液を加えさらに 30 分攪拌する. 1.8 M TBHP の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 17 ml (30.0 mmol) を加え 20 時間攪拌する. acetone 90 ml,  $\text{H}_2\text{O}$  18 ml を加え室温で 6 時間攪拌し セライトろ過する. セライト上の残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF でさらに抽出する. 溶媒留去して得られた残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し

Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 1 v / v) の流分より未反応のジオール 152 mg (13%) を, Et<sub>2</sub>O の流分よりモノエポキシド 117 mg (9%) を, MeOH - Et<sub>2</sub>O (1 : 19 v / v) の流分よりビスエポキシド 510 mg (35%) を得た.

(2*S*,3*R*,4*R*)-1,2-Dibenzzyloxy-  
3,4-isopropylidenedioxy-5-  
hexene (152)

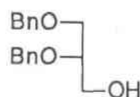


35% KH は使用前に THF で 3 回洗浄し真空減圧下乾燥したものを用いる. KH 240 mg (6.00 mmol) の DMF 3 ml 懸濁液に 0 °C で benzylalcohol 0.62 ml (6.00 mmol) を滴下し H<sub>2</sub> の発生が止まるまで攪拌後, エポキシド (73) 115 mg (0.88 mmol) の DMF 1 ml 溶液を滴下し 5 時間攪拌する. H<sub>2</sub>O 3 ml を加え Et<sub>2</sub>O 10 ml で抽出し, 有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 減圧下溶媒留去する. 残留物を減圧蒸留に付し, 過剰の benzylalcohol を除去した後, 残渣をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分より アルコール 232 mg (95%) を得た.  $[\alpha]_D^{28} - 3.45^\circ$  (c 1.10, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  3464, 1458 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (s, 5H, *PH*), 5.80 (ddd, 1H, *J*=6.1, 7.2, 17.4 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.35 (dd, 1H, *J*=1.5, 17.4 Hz, CH=CH), 5.25 (dd, 1H, *J*=1.5, 7.3 Hz, CH=CH), 4.75-4.55 (m, 1H, CH=CH), 4.50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.40 (dd, 1H, *J*=6.1, 7.0 Hz, C<sub>4</sub>-H), 3.50-3.65 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>2</sub>-H), 3.55 (d, 2H, *J*=5.8 Hz, CH<sub>2</sub>OBn), 2.45 (br s, 1H, OH), 1.50 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 278 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); HRMS calcd C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 278.1518, found 278.1530.

KH 26 mg (0.65 mmol) の DMF 3 ml 懸濁液に 0 °C で アルコール 120 mg (0.43 mmol) の DMF 2 ml 溶液を滴下し H<sub>2</sub> の発生が止まるまで攪拌後, benzyl bromide 92  $\mu$ l (0.77 mmol) を滴下し 5 時間攪拌する. 飽和 NaCl 水溶液 3 ml を加え Et<sub>2</sub>O 10 ml で抽出し有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧下溶媒留去する. 残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分より (152) 150 mg (95%) を得た.  $[\alpha]_D^{28} - 24.6^\circ$  (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  1454, 1096 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (s, 10H, *Ph*), 5.75 (ddd, 1H, *J*=6.1, 7.3, 17.4 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.25-4.90 (m, 2H, CH=CH), 4.75-4.55 (m, 1H, CH=CH), 4.75 (d, 1H, *J*=11.9 Hz, OCHPh), 4.60 (d, 1H, *J*=11.9

Hz, OCHPh), 4.55 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.45-4.20 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 3.90-3.50 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>2</sub>-H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.40 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 278 (M<sup>+</sup>), 91 (100%); HRMS calcd C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 278.1518, found 278.1530.

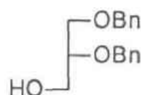
(*S*)-*O*-dibenzylglycerol : from (152)



アセトニド (152) 100 mg (0.27 mmol), 10% HCl 水溶液 1 ml, MeOH 5 ml 溶液を室温で 18 時間攪拌する。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて中和し CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出する。MgSO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去し粗ジオール 94 mg を得た。ジオールの H<sub>2</sub>O-MeOH (1 : 3 v / v) 4 ml 溶液に NaIO<sub>4</sub> 116 mg (0.54 mmol) 加え 5 分攪拌後 NaBH<sub>4</sub> 41 mg (1.08 mmol) を加え 5 分攪拌する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) で抽出し、有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O の流分よりアルコール (153) 62 mg (85%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> -19.9° (c 1.06, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 3400 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (s, 10H, Ph), 4.75 (d, 1H, *J*=10.3 Hz, CHPh), 4.60 (d, 1H, *J*=10.3 Hz, CHPh), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.70-3.50 (m, 5H), 2.15 (br s, 1H, OH); MS *m/z* 91 (100%).

(*S*)-*O*-dibenzylglycerol

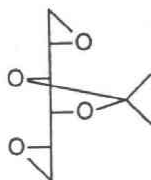
(*ent*-153) : from *L*-(+)-DET



ジオール (154) 133 mg (0.44 mmol) の H<sub>2</sub>O-MeOH (1 : 4 v / v) 4 ml 溶液に NaIO<sub>4</sub> 141 mg (0.66 mmol) 加え 5 分攪拌後 NaBH<sub>4</sub> 34 mg (0.88 mmol) を加え 5 分攪拌する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) で抽出し有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O の流分よりアルコール 98 mg (82%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> -19.9° (c 1.06, CHCl<sub>3</sub>).

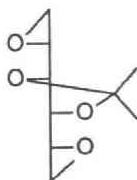


**(2R,3R,4R,5R)-1,2,5,6-Diepoxy-3,4-isopropylidenedioxyhexane (ent-155)**



3,4-isopropylidene-*D*-mannitol 1.76 g (7.93 mmol), pyridine 1.8 ml (22.2 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30 ml 溶液に 0℃ で *p*-TsCl 3.77 g (19.8 mmol) を加えて 18 時間室温で撹拌する。反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30 ml で希釈し,  $\text{H}_2\text{O}$ , 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。溶媒留去して得た粗ジトシレート 310 mg (0.59 mmol) を MeOH 5 ml に溶解し,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  161 mg (1.17 mmol) を加え 30 分撹拌する。  $\text{Et}_2\text{O}$  で希釈し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。溶媒留去し, 残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分より無色油状のジエポキシド (ent-155) 100 mg (92%) を得た。  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -17.1'$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1380, 1374, 1256, 1210  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85 (ddd, 2H,  $J=1.5, 3.2, 5.9$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.22-3.00 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.86 (dd, 1H,  $J=4.2, 4.9$  Hz,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.72 (dd, 1H,  $J=2.7, 4.9$  Hz,  $\text{C}_1\text{-H}$ ); MS  $m/z$  186 ( $\text{M}^+$ ), 43 (100%).

**(2S,3R,4R,5S)-1,2,5,6-Diepoxy-3,4-isopropylidenedioxyhexane (156)**

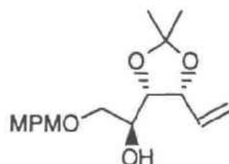


3,4-isopropylidene-*D*-mannitol 580 mg (2.61 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  1.8 ml (13.5 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  25 ml 溶液に 0℃ で *t*-butyldimethylchlorosilane 910 mg (6.00 mmol) を加えて 3 時間室温で撹拌する。ついで MsCl 0.44 ml (5.27 mmol) を滴下しさらに 3 時間撹拌する。反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30 ml で希釈し,  $\text{H}_2\text{O}$ , 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。溶媒留去して得た粗ジメシレート 1.30 g (2.14 mmol) を MeOH 5 ml に溶解し, HCl 0.5 ml を加えて室温で 1 時間撹拌する。次いで氷冷下, 20% KOH 水溶液 4 ml を加え 2 時間撹拌する。  $\text{Et}_2\text{O}$  を加えて分液し有機層を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液, 飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。溶媒留去し, 残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1 : 2 v / v) の流分より無色油状のジエポキシド (156) 340 mg (86%) を得た。  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} -16.3'$  (c 1.99, MeOH); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.85 (ddd, 2H,  $J=1.7, 3.2, 5.9$  Hz, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 3.20-2.95 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>5</sub>-H), 2.84 (dd, 1H,  $J=4.2, 5.1$  Hz, C<sub>1</sub>-H), 2.73 (dd, 1H,  $J=2.6, 5.1$  Hz, C<sub>1</sub>-H); MS  $m/z$  186 (M<sup>+</sup>), 43 (100%).

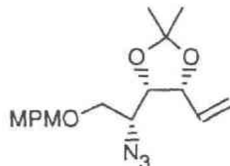
## 第8節 第5章第1節の実験

(2*S*,3*R*,4*R*)-1-(*p*-methoxy)benzyl-  
2-hydroxy-3,4-isopropylidene-  
dioxy-5-hexyne (173)



35% KH は使用前に THF で 3 回洗浄し真空減圧下乾燥したものを用いる。KH 960 mg (24.0 mmol) の DMF 20 ml 懸濁液に 0 °C で *p*-anisalcohol 2.80 ml (24.0 mmol) を滴下し H<sub>2</sub> の発生が止まるまで攪拌後、エポキシド (71) 1.88 g (11.1 mmol) の DMF 5 ml 溶液を滴下し 6 時間攪拌する。H<sub>2</sub>O 10 ml を加え Et<sub>2</sub>O 50 ml で抽出し有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧下溶媒留去する。残留物を減圧蒸留 (0.1 mmHg, 130 °C) に付し過剰の *p*-anisalcohol を除去し、残渣をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 1 v / v) の流分より アルコール (173) 2.90 g (90%) を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28</sup> - 5.50° (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  3320, 1610 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 6.90 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 6.20-5.80 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.55-5.15 (m, 1H, CH=CH), 4.75-4.55 (m, 1H, CH=CH), 4.50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.05 (dd, 1H,  $J=6.1, 8.5$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70-3.40 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>2</sub>-H), 1.80 (br s, 1H, OH), 1.50 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 1H, CH<sub>3</sub>); MS  $m/z$  308 (M<sup>+</sup>), 121 (100%); HRMS calcd C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) 308.1624, found 308.1642.

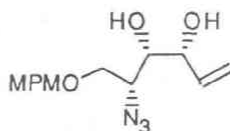
(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Azido-1-(*p*-methoxy)-  
benzyl-3,4-isopropylidenedioxy-  
5-hexene (174)



アルコール (173) 750 mg (2.57 mmol), pyridine 2.10 ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml 溶液に、0 °C で trifluoromethanesulfonic anhydride 0.86 ml (5.14 mmol) を滴下し 5 分攪拌する。飽和

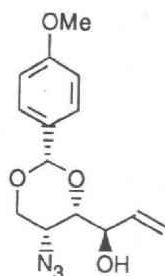
NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加え Et<sub>2</sub>O で抽出し MgSO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去して粗トリフレートを得た。粗トリフレートの 1.2 g (2.5 mmol) の DMF 15 ml 溶液に 0 °C で sodium azide 335 mg (5.14 mmol) を加え 2 時間攪拌する。反応液に Et<sub>2</sub>O 30 ml を加え飽和 NaCl 水溶液 20 ml で洗浄し MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 3 v / v) の流分より無色油状のアジド (174) 516 mg (60%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> -5.50° (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 2100, 1610 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 6.90 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 6.15-5.75 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.35-5.10 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.70-4.40 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 4.45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.20 (dd, 1H, *J*=5.5, 6.2 Hz, C<sub>4</sub>-H), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65-3.30 (m, 3H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-H), 1.50 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 1H, CH<sub>3</sub>); MS *m/z* 333 (M<sup>+</sup>), 121 (100%); HRMS calcd C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) 334.1766, found 334.1740.

(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Azido-1-(*p*-methoxy)-benzyl-3,4-dihydroxy-5-hexene  
(175)



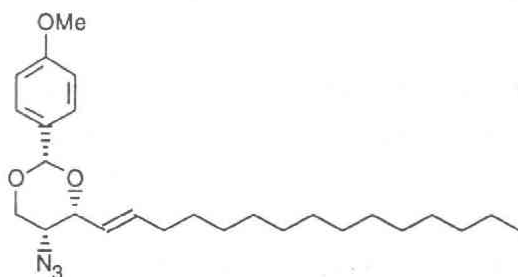
アセトニド (174) 350 mg (1.05 mmol), 10% HCl 水溶液 1 ml, MeOH 2 ml 溶液を室温で 3 時間攪拌する。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて中和し CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出する。MgSO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去し残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 1 v / v) の流分よりジオール (175) 307 mg (95%) を得た。[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> +3.40° (c 1.06, MeOH); IR (film) ν<sub>max</sub> 3420, 2100, 1607 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 6.90 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 5.95 (ddd, 1H, *J*=5.9, 10.2, 18.2 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.50-5.20 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.40-3.95 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80-3.30 (m, 3H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-H), 2.55 (br d, 1H, *J*=6.2 Hz, OH), 2.20 (br d, 1H, *J*=6.2 Hz, OH); MS *m/z* 294 (MH<sup>+</sup>), 121 (100%); HRMS calcd C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M-N<sub>2</sub>) 265.1314, found 265.1322.

(2*S*,4*R*,5*S*)-5-Azido-2-(*p*-methoxy)-benzyl-4-(1-hydroxy-2-propenyl)-1,3-dioxane  
(176)



4A-MS は使用前に乳鉢で粉碎し 1 mmHg 200 °C で 5 時間乾燥したものを用いた。ジオール (175) 188 mg (0.64 mmol), 4A-MS 200 mg の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml 懸濁液に 0 °C で dichlorodicyanoquinone 190 mg (0.83 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌する。セライトろ過し、ろ液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 10 ml で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒留去する。残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 1 v / v) の流分よりアセタール (176) 92 mg (49%) を得た。Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane より再結晶して無色針状晶を得た。mp 78-80 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -46.0° (c 0.67, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  3435, 2108, 1610 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 6.90 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 5.95 (ddd, 1H, *J*=5.9, 10.2, 18.2 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.50-5.20 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.40-3.95 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80-3.30 (m, 3H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-H), 2.55 (br d, 1H, *J*=6.2 Hz, OH), 2.20 (br d, 1H, *J*=6.2 Hz, OH); MS *m/z* 294 (MH<sup>+</sup>), 121 (100%); Anal. Calcd CHNO : C, 57.72; H, 5.88; N, 14.42. Found : C, 57.98; H, 5.98; N, 14.27.

(2*S*,4*R*,5*R*)-5-Azido-2-(*p*-methoxy)-benzyl-4-(1*E*-pentadecenyl)-1,3-dioxane  
(177)

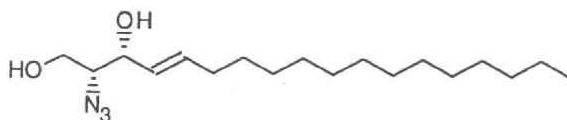


アルコール (172) 79 mg (0.27 mmol), DMAP 335 mg (2.70 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml 溶液に、0 °C で methanesulfonyl chloride 0.28 ml (2.44 mmol) を滴下し 1 時間攪拌する。H<sub>2</sub>O を加え CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄する。MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。溶媒留去して得た残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 1 v / v) の流分よりメシレート (72) 88 mg (88%) を得た。IR (film)  $\nu_{\max}$  2108, 1610, 1365

cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 6.85 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 6.20-5.80 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.70-5.15 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.70-4.00 (m, 3H, CHOMs, C<sub>3</sub>-H, ), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80-3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (d, 1H, *J*=1.7 Hz, CHN<sub>3</sub>), 3.00 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); MS *m/z* 369 (MH<sup>+</sup>), 121 (100%); HRMS calcd C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub>S (M-N<sub>2</sub>H<sup>+</sup>) 340.0855, found 340.0874.

Mg 364 mg (10 mmol) の THF 10 ml 懸濁液に I<sub>2</sub> 1 mg を加え, lauryl bromide 2.4 ml (10 mmol) を反応液が穏やかに還流するようにドライヤーで加熱しながら滴下しさらに 1 時間加熱還流する. CuI 38 mg (0.20 mmol) の THF 1 ml 懸濁液に -30 °C で laurylmagnesium bromide 0.60 ml (0.40 mmol) を滴下し 0 °C で 10 分攪拌後再び -30 °C に冷却する. メシレーの THF 1 ml 溶液を 0 °C で滴下し 15 分 -5 °C で 1 時間攪拌する. 反応液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え Et<sub>2</sub>O で抽出し, 有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄後, MgSO<sub>4</sub> で乾燥する. 減圧下溶媒を留去し残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 7 v / v) の流分よりオレフィン (177) 31 mg (70%) を得た. [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> -69.1° (c 0.92, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 2078, 1565 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 6.90 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, Ar), 5.95 (ddd, 1H, *J*=5.9, 10.2, 18.2 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.50-5.20 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.40-3.95 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80-3.30 (m, 3H, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-H), 2.55 (br d, 1H, *J*=6.2 Hz, OH), 2.20 (br d, 1H, *J*=6.2 Hz, OH); MS (FD) *m/z* 294 (MH<sup>+</sup>), 121 (100%); Anal. Calcd C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : C, 70.38; H, 9.32; N, 9.48. Found : C, 70.48; H, 9.47; N, 9.01.

(2*R*,3*R*,*E*)-2-Azido-1,3-dihydroxy-4-octadecene (178)

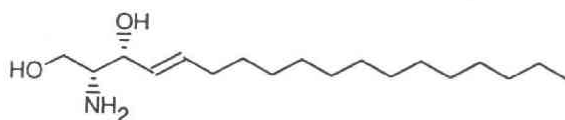


アセタール (177) 32 mg (72 μmol), 10% HCl 水溶液 0.5 ml, MeOH 1 ml 溶液を室温で 2 時間攪拌する. 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて中和し, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出する. MgSO<sub>4</sub> で乾燥後, 溶媒留去し残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し, 無色油状のジオール (178) 22 mg (95%) を得た. [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> -0.28° (c 0.71, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> 3400, 2080 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.81 (dt, 1H, *J*=15.3 Hz, C<sub>5</sub>-H), 5.52 (ddt,

1H,  $J=15.3, 8.5, 1.2$  Hz,  $C_4-H$ ), 4.22 (t, 1H,  $J=6.1$  Hz,  $C_3-H$ ), 3.82 (dd, 1H,  $J=4.3, 11.6$  Hz,  $C_1-H, C_3-H$ ), 3.82 (dd, 1H,  $J=4.3, 11.6$  Hz,  $C_1-H$ ), 3.71 (dd, 1H,  $J=6.7$  Hz,  $C_1-H$ ), 2.10 (br s, 2H, OH), 2.05 (dd, 2H,  $J=6.7, 7.3$  Hz,  $C_2-H$ ), 1.38 (m, 2H,  $C_6-H_2$ ), 1.26 (br s, 20H), 0.88 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $C_{18}-H_3$ );  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  135.6(d), 128.3(d), 73.6(d), 67.6(d), 62.9(t), 32.3 (t), 31.9(t), 29.7(t), 29.6(t), 29.5(t), 29.4(t), 29.2(t), 28.9(t), 22.7(t), 14.2(q);

MS(FD)  $m/z$  294 ( $MH^+$ ), 121 (100%); Anal. Calcd.  $C_{18}H_{35}N_3O_2$ : C, 66.41; H, 10.84; N, 12.93. Found: C, 66.28; H, 10.91; N, 12.45.

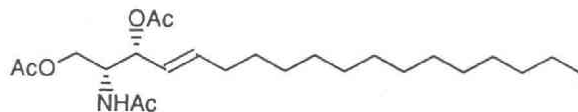
(2*R*,3*R*,*E*)-2-Amino-1,3-dihydroxy-4-octadecene;  
; *D*-threo-sphingosine (70)



アジド 42.5 mg (145  $\mu$ mol) の THF 1 ml 溶液に  $LiAlH_4$  19 mg (0.72 mmol) を加え 30 分攪拌する。飽和  $NH_4OH$  溶液を加え攪拌後、セライトろ過する。減圧下溶媒留去して残留物を  $CH_2Cl_2$  - *n*-hexane より再結晶してスフィンゴシン 30 mg (81%) を得た。mp 82-84  $^{\circ}C$ .

$[\alpha]_D^{28} + 2.58^{\circ}$  (c 0.58,  $CHCl_3$ ) [lit.<sup>511</sup>] mp 84-85  $^{\circ}C$ .  $[\alpha]_D^{24} + 2.8^{\circ}$  ( $CHCl_3$ ); IR (film)  $\nu_{max}$  3400  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.70 (dt, 1H,  $J=15.3, 6.5$  Hz,  $C_5-H$ ), 5.45 (dd, 1H,  $J=15.3, 7.0$  Hz,  $C_4-H$ ), 4.00 (t, 1H,  $J=6.1$  Hz,  $C_3-H$ ), 3.65 (m, 1H,  $C_1-H$ ), 3.50 (dd, 1H,  $J=4.5, 10.5$  Hz,  $C_1-H$ ), 2.80 (q, 1H,  $J=5.0$  Hz,  $C_2-H$ ), 2.00 (br s, 4H,  $NH_2, OH$ ), 1.25 (br s, 22H), 0.87 (t, 3H,  $J=6.7$  Hz,  $C_{18}-H_3$ )

*N,O,O*-Triacetyl-*D*-threo-sphingosine (179)

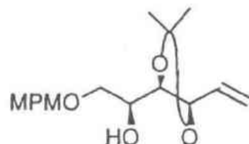


スフィンゴシン 27 mg (107  $\mu$ mol), DMAP 50 mg (0.406 mmol) の  $CH_2Cl_2$  1 ml 溶液に室温で acetic anhydride 0.10 ml (1.02 mmol) を加え 1 時間攪拌する。飽和  $NaHCO_3$  水溶液を加え  $Et_2O$  で抽出し、有機層を飽和  $NaCl$  水溶液で洗浄後  $MgSO_4$  で乾燥する。溶媒留去し、残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $Et_2O$  の流分よりトリアセチルスフィンゴシン (179) 39 mg (95%) を得た。mp 41-42  $^{\circ}C$ .  $[\alpha]_D^{29} - 8.5^{\circ}$  (c 0.79,

CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>511</sup>] mp 41-42 °C.  $[\alpha]_D^{24} -8.9'$  (CHCl<sub>3</sub>)]; IR (film)  $\nu_{\max}$  1710, 1670 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.75 (dt, 1H,  $J=14.6, 6.7$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 5.69 (br d, 1H,  $J=9.2$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 5.42-5.34 (t, 1H,  $J=6.1$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 4.38 (m, 1H, ), 4.06 (ddd, 2H,  $J=3.7, 5.5, 11.6$  Hz, C<sub>1</sub>-H), Hz, C<sub>3</sub>-H), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.26 (br s, 20H), 0.86 (t, 3H,  $J=6.7$  Hz, C<sub>18</sub>-H<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7(s), 170.1(s), 169.9(s), 137.4(d), 124.1(d), 73.1(d), 63.1(t), 50.9(t), 32.3 (t), 31.9(t), 29.9(t), 29.73(t), 29.70(t), 29.69(t), 29.47(t), 29.39(t), 29.2(t), 23.3(t), 21.1(q), 20.8(q), 14.2(q).

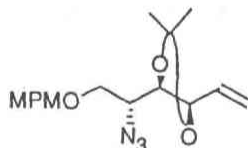
## 第9節 第5章第2節の実験

(2*S*,3*S*,4*R*)-1-(*p*-methoxy)benzyl-2-hydroxy-3,4-isopropylidenedioxy-5-hexene (180)



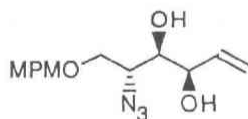
35% KH は使用前に THF で 3 回洗浄し真空減圧下乾燥したものを用いる。KH 1.72 g (43.0 mmol) の DMF 40 ml 懸濁液に 0 °C で *p*-anisalcohol 5.40 ml (43.0 mmol) を滴下し H<sub>2</sub> の発生が止まるまで攪拌後、エボキシド (ent-73) 731 mg (4.30 mmol) の DMF 20 ml 溶液を滴下し 6 時間攪拌する。H<sub>2</sub>O を加え Et<sub>2</sub>O で抽出し有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧下溶媒留去する。残留物を減圧蒸留に付し、過剰の *p*-anisalcohol を除去し、残渣をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 3 v / v) の流分より アルコール (180) 1.13 g (90%) を得た。 $[\alpha]_D^{28} +1.03'$  (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  3474, 1613 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 6.90 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 6.05-5.60 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.50-5.15 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.60-4.25 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80-3.60 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>2</sub>-H), 3.50 (d, 2H,  $J=5.1$  Hz, C<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>), 2.38 (d, 1H,  $J=6.4$  Hz, OH), 1.43 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); MS  $m/z$  308 (M<sup>+</sup>), 121 (100%); Anal. Calcd C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> : C, 66.21; H, 7.84. Found : C, 66.07; H, 7.82.

(2*R*,3*R*,4*R*)-2-Azido-1-(*p*-methoxy)-  
benzyl-3,4-isopropylidenedioxy-  
5-hexene (181)



アルコール (180) 930 mg (3.02 mmol), DMAP 520 mg の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 ml 溶液に, 0 °C で methanesulfonyl chloride 0.28 ml (3.63 mmol) を滴下し 30 分攪拌する. 飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を加え  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後, 溶媒留去して粗メシレートを得た. 粗メシレートの DMF 25 ml 溶液に sodium azide 3.63 g (55.8 mmol) を加え 40 時間加熱する. 反応液に  $\text{Et}_2\text{O}$  を加え飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する. 減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル 15 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  - *n*-hexane (1 : 3 v / v) の流分より無色油状のアジド (181) 720 mg (77.5%) を得た.  $[\alpha]_D^{27} -1.26^\circ$  (*c* 1.06,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  2098, 1613  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 6.90 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 5.85 (ddd, 1H,  $J=6.6, 9.8, 16.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.42 (dd, 1H, 0.7, 16.9 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.27 (dd, 1H,  $J=0.5, 9.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.70-4.40 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.50-4.25 (m, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90-3.45 (m, 3H,  $\text{C}_1\text{-H}_2$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  333 ( $\text{M}^+$ ), 121 (100%); Anal. Calcd  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 61.24; H, 6.95; N, 12.61. Found: C, 61.36; H, 7.02; N, 12.36.

(2*R*,3*R*,4*R*)-2-Azido-1-(*p*-methoxy)-  
benzyl-3,4-dihydroxy-5-hexene  
(182)

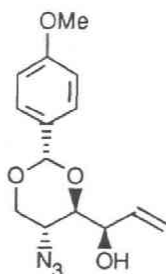


アセトニド (181) 680 mg (2.04 mmol), Amberlyst-15, MeOH 20 ml 溶液を室温で 20 時間攪拌する. 飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を加えて中和し  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出する.  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後溶媒留去し, 残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付しジオール (182) 307 mg (95%) を得た.  $[\alpha]_D^{30} -45.1^\circ$  (*c* 1.04,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3412, 2098, 1613  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 6.86 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 5.92 (ddd, 1H,  $J=5.7, 10.0, 17.2$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.55-5.15 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.28 (m, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90-3.50 (m, 4H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_1\text{-H}_2$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),



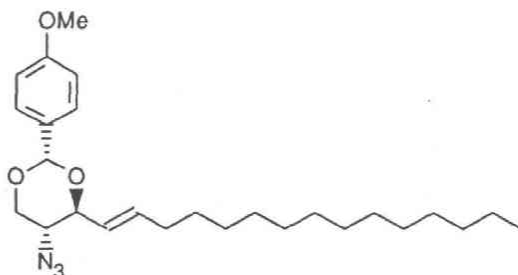
2.55 (s, 2H, OH); MS  $m/z$  294 ( $MH^+$ ), 121 (100%); HRMS calcd  $C_{14}H_{19}NO_4$  ( $M-N_2$ ) 265.1314, found 265.1310.

(2*S*,4*R*,5*R*)-5-Azido-2-(*p*-methoxy)-benzyl-4-(1-hydroxy-2-propenyl)-1,3-dioxane (183)



4A-MS は使用前に乳鉢で粉碎し 1 mmHg 200 °C で 5 時間乾燥したものを用いた。ジオール (182) 150 mg (0.51 mmol), 4A-MS 500 mg の  $CH_2Cl_2$  5 ml 懸濁液に 0 °C で dichlorodicyanoquinone 128 mg (0.56 mmol) を加え, 10 時間攪拌する。セライトろ過し, ろ液を飽和  $NaHCO_3$  水溶液で洗浄後  $MgSO_4$  で乾燥し, 溶媒留去する。残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $Et_2O$  - *n*-hexane (1 : 4 v / v) の流分より無色油状のアセタール 107 mg (72%) を得た。 $[\alpha]_D^{28}$  -26.1° (c 0.52,  $CHCl_3$ ); IR (film)  $\nu_{max}$  3464, 2110, 1614  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 6.90 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, Ar), 6.05 (ddd, 1H,  $J=5.6, 10.0, 15.6$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.45 (s, 1H, OCHO), 5.55-5.20 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 4.45 (s, 2H,  $OCH_2Ar$ ), 4.55-4.20 (m, 2H,  $C_3-H$ ,  $C_4-H$ ), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.10-3.45 (m, 3H,  $C_1-H_2$ ,  $C_2-H$ ), 2.20 (br d, 1H,  $J=8.8$  Hz, OH), 2.20 (br d, 1H,  $J=6.20$  Hz, OH); MS  $m/z$  291 ( $MH^+$ ), 135 (100%); HRMS calcd  $C_{14}H_{17}N_3O_4$  ( $M^+$ ) 291.1219, found 291.1209.

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-Azido-2-(*p*-methoxy)benzyl-4-(1*E*-pentadecenyl)-1,3-dioxane (184)



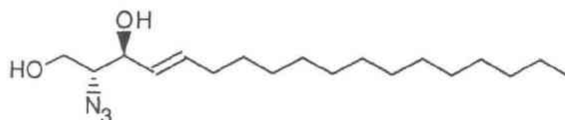
アルコール (183) 70 mg (0.24 mmol), DMAP 105 mg (0.84 mmol) の  $CH_2Cl_2$  25 ml 溶液に, 0 °C で methanesulfonyl chloride 47  $\mu$ l (0.60 mmol) を滴下し 1 時間攪拌する。

H<sub>2</sub>O を加え CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄する。MgSO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去して粗メシレート (74) を得た。

Mg 1.82 g の THF 50 ml 懸濁液に I<sub>2</sub> 1 mg を加え, lauryl bromide 12 ml を反応液が穏やかに還流するようにドライヤーで加熱しながら滴下しさらに 1 時間加熱還流する。CuI 92 mg (0.20 mmol) の THF 8 ml 懸濁液に -30 °C で laurylmagnesium bromide 1.35 ml (0.96 mmol) を滴下し 0 °C で 10 分搅拌後再び -30 °C に冷却する。粗メシレート (74) の THF 1 ml 溶液を 0 °C で滴下し, -5 °C で 1 時間搅拌する。反応液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え Et<sub>2</sub>O で抽出し有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane (1 : 10 v / v) の流分より無色油状のオレフィン (184) 82 mg (77%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} + 2.10'$  (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  2106, 1616 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (d, 2H, *J*=8.5 Hz, Ar), 6.88 (d, 2H, *J*=8.5 Hz, Ar), 5.98 (dt, 1H, *J*=15.3, 6.7 Hz, C<sub>5</sub>-H), 5.58 (dd, 1H, *J*=15.3, 7.3 Hz, C<sub>4</sub>-H), 5.45 (s, 1H, OCHO), 4.32 (dd, 1H, *J*=5.5, 11.0 Hz), 4.04 (dd, 1H, *J*=7.9, 7.9 Hz), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (dd, 3H, *J*=11.0, 11.0 Hz), 3.45 (dt, 1H, *J*=5.5, 9.8 Hz), 2.10 (q, 1H, *J*=7.3 Hz), 1.42 (m, 2H), 1.25 (br s, 20H), 0.88 (t, 3H, *J*=6.7 Hz); MS *m/z* 294 (MH<sup>+</sup>), 121 (100%); Anal. Calcd C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 70.38; H, 9.32; N, 9.48. Found: C, 70.48; H, 9.47; N, 9.01.

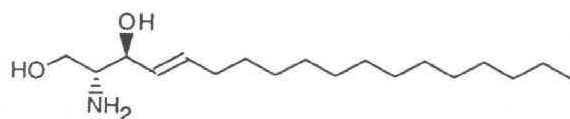
(2*R*,3*S*,*E*)-2-Azido-1,3-dihydroxy-4-octadecene  
(185)



アセタール (184) 40 mg (72  $\mu$ mol), 10% HCl 水溶液 0.1 ml, MeOH 1 ml 溶液を室温で 2 時間搅拌する。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて中和し CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出する。MgSO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去し, 残留物をシリカゲル 3 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et<sub>2</sub>O - *n*-hexane ジオール (185) 28 mg (96%) を得た。  $[\alpha]_D^{26} + 34.9'$  (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu_{\max}$  3400, 2080 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.81 (dt, 1H, *J*=15.3, 6.7 Hz, C<sub>5</sub>-H), 5.52 (dd, 1H, *J*=15.9, 7.3 Hz, C<sub>4</sub>-H), 4.24 (dd, 1H, *J*=6.1, 6.1 Hz, C<sub>3</sub>-H), 3.78 (m, 2H, C<sub>1</sub>-H, C<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>), 3.50 (dd, 1H, *J*=5.5, 10.4 Hz), 3.71 (dd, 1H, *J*=6.7 Hz, C<sub>1</sub>-H), 2.50 (br d, 2H, OH), 2.06 (dd, 1H, *J*=6.7, 14.0 Hz, C<sub>2</sub>-H), 1.38 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.25 (br s, 20H), 0.87 (t,

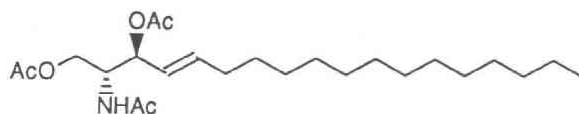
3H,  $J=6.7$  Hz,  $C_{18}-H_3$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.1(d), 128.1(d), 73.8(d), 66.8(d), 62.7(t), 32.4 (t), 32.0(t), 29.7(t), 29.7(t), 29.5(t), 29.4(t), 29.3(t), 29.3(t), 29.0(t), 22.8(t), 14.2(q); MS  $m/z$  294 ( $\text{MH}^+$ ), 121 (100%); *Anal.* Calcd  $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 66.41; H, 10.84; N, 12.38. Found: C, 66.53; H, 10.52; N, 12.87.

(2*R*,3*S*,*E*)-2-Amino-1,3-dihydroxy-4-octadecane  
; *L*-erythro-sphingosine  
(70)



アジド (185) 42 mg (143  $\mu\text{mol}$ ) の THF 1 ml 溶液に  $\text{LiAlH}_4$  19mg (0.50 mmol) を加え 30 分搅拌する。飽和  $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液を加え搅拌後 セライトろ過する。減圧下溶媒留去して残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - *n*-hexane より再結晶してスフィンゴシン (186) 31 mg (85%) を得た。mp 80-82  $^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{26}$  -2.72' (c 0.81,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>511)</sup> mp 81-82  $^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{24}$  -2.8' ( $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  3400  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75 (dt, 1H,  $J=15.3, 7.5$  Hz,  $C_5-H$ ), 5.45 (dd, 1H,  $J=15.3, 7.0$  Hz,  $C_4-H$ ), 4.05 (t, 1H,  $J=6.1$  Hz,  $C_3-H$ ), 3.70 (m, 1H,  $C_1-H$ ), 3.58 (dd, 1H,  $J=6.1, 10.5$  Hz,  $C_1-H$ ), 2.85 (q, 1H,  $J=5.0$  Hz,  $C_2-H$ ), 2.00 (br s, 4H,  $\text{NH}_2$ , OH), 2.06 (m, 2H,  $C_{17}-H$ ), 1.25 (br s, 22H), 0.87 (t, 3H,  $J=6.7$  Hz,  $C_{18}-H_3$ ).

*N,O,O*-Triacetyl-*L*-erythro-sphingosine (186)



スフィンゴシン (70) 20 mg (78  $\mu\text{mol}$ ), DMAP 49 mg (0.39 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1 ml 溶液に室温で acetic anhydride 33  $\mu\text{l}$  (0.35 mmol) を加え 1 時間搅拌する。飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を加え  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、有機層を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄後  $\text{MgSO}_4$  で乾燥する。溶媒留去し、残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーに付し  $\text{Et}_2\text{O}$  の流分よりトリアセチルスフィンゴシン 29 mg (98%) を得た。mp 100-102  $^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{27}$  +11.9' (c 0.85,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>511)</sup> mp 101-102  $^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{24}$  +12.1' ( $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  1710, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75 (dt, 1H,  $J=15.5, 7.0$  Hz,  $C_5-H$ ), 5.60 (br d, 1H,  $J=9.2$  Hz,  $C_4-H$ ), 5.35 (dd, 1H,  $J=15.5, 7.5$  Hz,  $C_3-H$ ), 5.26 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H,  $J=11.5, 6.0$

Hz, C<sub>1</sub>-H), 4.03 (dd, 1H,  $J=11.5, 3.2$  Hz, C<sub>1</sub>-H), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>), 1.95 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.26 (br s, 22H), 0.86 (t, 3H,  $J=6.7$  Hz, C<sub>18</sub>-H<sub>3</sub>).

## 引用文献とノート

- 1) a) S. Hanessian, *Aldrichchimica Acta*, **22**, 3 (1989); b) S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach," ed. by J. E. Baldwin, Pergamon, Oxford, 1983.
- 2) D. Seebach, "Modern Synthetic Methods," ed. by R. Scheffold, Verlag, Zurich, 1980, pp. 91-267.
- 3) 高野誠一, 小笠原國郎, *有合化*, **47**, 813 (1989); 高野誠一, 小笠原國郎, *有合化*, **45**, 1157 (1987); S. Takano, *Pure Appl. Chem.*, **59**, 353 (1987); 高野誠一, 小笠原國郎, *月刊薬事*, **26**, 79 (1984); 高野誠一, 小笠原國郎, *有合化*, **40**, 1037 (1982).
- 4) (S)-O-ペンジルグリシドール: a) S. Takano, M. Akiyama, and K. Ogasawara, *Synthesis*, **1989**, 505; b) S. Takano, K. Seya, E. Goto, and K. Ogasawara, *Synthesis*, **1983**, 115; c) S. Takano, M. Hirama, K. Seya, and K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4233 (1983); d) S. Takano, E. Goto, M. Hirama, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **16**, 381 (1981). (R)-O-ペンジルグリシドール: e) S. Takano, Y. Sekiguchi, M. Setoh, T. Yoshimitsu, K. Inomata, M. Takahashi, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **31**, 1715 (1990); f) 関口喜功, 博士学位論文, 東北大学, 1990年3月; g) 笠井尚哉, 島久治, 日特願昭62-6697; g) 高野誠一, 小笠原國郎, 関口喜功, 北村徹, 笠井尚哉, 日特願昭62-286982.
- 5) a) T. Katsuki and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980); b) B. M. Finn and K. B. Sharpless, "Asymmetric Synthesis," ed. by J. D. Morrison, Academic Press, New York, 1985, Vol. 5, pp. 247-307; c) B. E. Rossiter, "Asymmetric Synthesis," ed. by J. D. Morrison, Academic Press, New York, 1985, Vol. 5, pp. 193-246; d) R. A. Johnson and K. B. Sharpless, "Comprehensive Organic Synthesis," ed. by B. M. Trost, Pergamon, Oxford, Vol. 7, Chapter 3. 2.
- 6) a) C. H. Behrens and K. B. Sharpless, *Aldrichchimica Acta*, **16**, 67 (1983); b) M. Yamaguchi and I. Hirao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 202; c) M. Caron and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **50**, 1560 (1985); d) S. W. McCombie and T. L. Nagabhushan, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 5395 (1987).
- 7) a) S. Murakami, T. Takemoto, and Z. Shimizu, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **73**, 1023 (1953); b) G. Impellizzeri, S. Mangiafico, G. Oriente, M. Piatelli, S. Scuito, E. Fattorusso, S. Magno, C. Santacroce, and D. Sica, *Phytochemistry*, **14**, 1549 (1975).
- 8) a) H. Shinozaki and S. Konishi, *Brain Res.*, **24**, 368 (1970); b) E. G. McGeer, P. L.

- McGeer, and K. Singh, "Kainic Acid as a Tool in Neurobiology", Ravan, New York, 1987; c) J. C. Watkins, "Glutamate Transmitter in the Central Nervous System", ed. by P. J. Roberts, J. Storm-Mathisen, and G. A. R. Johnston, Wiley, Chichester, 1981, p 1; d) R. L. Johnson and J. F. Koerner, *J. Med. Chem.*, **31**, 2057 (1988).
- 9) a) K. Konno, H. Shirahama, and T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 939 (1983); b) K. Konno, K. Hashimoto, Y. Ohfune, H. Shirahama, and T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4807 (1988).
- 10) 誤って食すると手足の先端が赤く腫れあがり、患部に触れるだけで焼火箸で刺されるような鋭い痛みを感じるという特異な中毒症状を有している。白浜晴久, *化学と生物*, **25**, 481 (1986).
- 11) つい最近になってドクササコから新規カイノイド, アクロメリン酸 C (7) が見いだされ関心を集めている。S. Fushiya, S. Sato, T. Kanazawa, G. Kusano, and S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3901 (1990).
- 12) H. Shinozaki, M. Ishida, and T. Okamoto, *Brain Res.*, **399**, 395 (1986).
- 13) 篠崎温彦, *現代化学*, 1987 年 10 月, p 38.
- 14) 1987 年にカナダで記憶喪失を伴うムラサキ貝による食中毒症が続発したが、その原因物質がカイノイドアミノ酸の一つ、ドウモイ酸 (4) であることが突き止められ、ますますこれらのアミノ酸に対する興味が高まってきている。J. L. C. Wright, R. K. Boyd, A. S. W. de Freitas, M. Falk, R. A. Foxall, W. D. Jamieson, M. V. Laycock, A. W. McCulloch, A. G. McInnes, P. Odense, V. P. Pathak, M. A. Quilliam, M. A. Ragan, P. G. Sim, P. Thibault, J. A. Walker, M. Gilgan, D. J. A. Richard, and D. Dewar, *Can. J. Chem.*, **67**, 481 (1989).
- 15) Chiral synthesis: a) W. Oppolzer and K. Thirring, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4978 (1982); b) J. E. Baldwin and C.-S. Li, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 166; J. E. Baldwin, M. G. Moloney, and A. F. Parsons, *Tetrahedron*, **46**, 7263 (1990); c) J. Cooper, D. W. Knight, and P. T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1220; d) S. Takano, T. Sugihara, S. Satoh, and K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6467 (1988). Synthetic approach to kainoids: e) P. DeShong and D. A. Kell, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3979 (1986); f) A. Barco, S. Benetti, A. Casolari, G. P. Pollini, and G. Spalluto, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4917 (1990); g) S. E. Yoo, S.-H. Lee, K.-Y. Li, and N. Jeong, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6877 (1990).

- 16) a) K. Konno, K. Hashimoto, Y. Ohfune, H. Shirahama, and T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 607 (1986); b) K. Hashimoto, H. Shirahama, and T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, **1986**, 1399; c) K. Hashimoto, M. Horikawa, and H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7074 (1990).
- 17) P. DeShong, D. A. Kell, and D. R. Sider, *J. Org. Chem.*, **50**, 2309 (1985).
- 18) a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2**, 565, 633 (1963); b) R. Huisgen, W. Scheer, and H. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1753 (1967); c) R. Huisgen, W. Scheer, and M. Mader, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, 602 (1969); d) D. H. Hall and R. Huisgen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 1187.
- 19) a) K. Konno, K. Hashimoto, H. Shirahama, and T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3865 (1986); b) K. Konno, K. Hashimoto, H. Shirahama, and T. Matsumoto, *Heterocycles*, **24**, 2169 (1986).
- 20) a) S. Takano, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5523 (1987); b) S. Takano, S. Tomita, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **29**, 1473 (1989).
- 21) S. Takano, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1204.
- 22) S. Takano, C. Kasahara, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **19**, 1443 (1982).
- 23) P. A. Bartlett, *Tetrahedron*, **36**, 3 (1980).
- 24) H. W. Panls and B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **48**, 1393 (1983).
- 25) a) S. Takano, M. Hirama, and K. Ogasawara, *J. Org. Chem.*, **45**, 3729 (1980). Reaction of sulfonamide; b) R. R. Webb II and S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1357 (1983); c) G. Rajendra and M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5385 (1985); d) P. Vernon and T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 245. Reaction of carbamates; e) K. A. Parker and R. O'Fee, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 645 (1983); f) G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, and C. Tomasini, *Tetrahedron*, **43**, 2505 (1987). Reactions caused by mercuric acetate; g) S. Danishefsky and E. Taniyama, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 15 (1983); h) R. C. Bernotas and B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4819 (1985); i) R. Kinsman, D. Lathbury, P. Vernon, and T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 243.
- 26) K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8365 (1976).

- 27) T. Shibata, K. Iino, and Y. Sugiura, *Heterocycles*, **24**, 1331 (1986).
- 28) a) P. Renard and D. Seebach, *Synthesis*, **1986**, 424; b) J. Hauser, *Monatsh. Chem.*, **118**, 865 (1987).
- 29) E. M. Smith, G. F. Swiss, B. R. Neustadt, E. H. Gold, J. A. Sommer, A. D. Brown, P. J. S. Chiu, R. Moran, E. J. Sybert, and T. Baum, *J. Med. Chem.*, **31**, 875 (1988).
- 30) S. Takano, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1527.
- 31) Chiral synthesis: a) C. M. Wong, J. Bucchini, and J. TeRaa, *Can. J. Chem.*, **46**, 3091 (1968); b) C. M. Wong, J. Bucchini, I. Chang, J. TeRaa, and R. Schwenk, *Can. J. Chem.*, **47**, 2421 (1969); c) I. Felner and K. Schenker, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 754 (1970); d) J. P. H. Verheyden, A. C. Richardson, R. S. Bhatt, D. B. Grant, W. L. Fitch, and J. G. Moffat, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 1363 (1978); e) J. G. Buchanan, K. A. McLean, R. H. Wightman, and H. Paulsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1463; f) H. Iida, N. Yamazaki, and C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **51**, 1069 (1986); g) A. I. Meyers and B. Dupre, *Heterocycles*, **25**, 113 (1987); h) T. Shono and N. Kise, *Chem. Lett.*, **1987**, 697; i) H. H. Baer and M. Zamkane, *J. Org. Chem.*, **53**, 4786 (1988); j) S. Jegham and B. C. Das, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4419 (1989).
- 32) a) T. Korzybski, Z. Kowszyk-Gindifer, and W. Kurytowicz, "Antibiotics," American Society of Microbiology, Washington, DC, 1987, Vol. 1, pp. 343-346; b) A. Jimenez and D. Vazquez, "Antibiotics," ed. by F. E. Hahn, Springer Verlag, Berlin, 1979, Vol. 5, pp. 1-19; c) The Merk Index, 10th ed., Rahway, NJ, 1983, p. 691.
- 33) D. P. Schumacher and S. S. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6076 (1982).
- 34) S. Takano, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **29**, 1861 (1989).
- 35) a) S. Takano, Y. Sekiguchi, N. Sato, and K. Ogasawara, *Synthesis*, **1987**, 139; b) S. Takano, Y. Sekiguchi, Y. Shimazaki, M. Takahashi, and K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1987**, 1905.
- 36) a) W. S. Johnson, L. Werthmann, W. R. Bartlett, T. Brockson, T. Li, and M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 741 (1970); b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.*, **88**, 1423 (1988).
- 37) T. Nakai and K. Mikami, *Chem. Rev.*, **86**, 885 (1986).
- 38) a) S. Takano, Y. Sekiguchi, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**,



- 555; b) S. Takano, Y. Sekiguchi, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **29**, 445 (1989); c) S. Takano, Y. Sekiguchi, Y. Shimazaki, and K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4001 (1989); 高野誠一, 関口喜功, 島崎洋一, 小笠原國郎, 第30回天然有機化合物討論会要旨集, 1988, p. 564.
- 39) ほは同時期に同様の環化反応によるムスカリンのラセミ合成が報告された. Yu. N. Bubnov and M. E. Gurskii, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1989**, 1383; Chem. Abstr., **112**, 98912c (1990).
- 40) a) P.-C. Wang and M. M. Joullie, "The Alkaloids," ed. by A. Brossi, Academic Press, New York, 1984, Vol. 23, pp. 327-380; b) M. Chmielewski and P. Guzik, *Heterocycles*, **22**, 7 (1984); c) A. Bandzouzi and Y. Chapleur, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 661; d) R. Amouroux, B. Gerin, and M. Chastrette, *Tetrahedron*, **41**, 5321 (1985); e) J. Mulzer, A. Angerman, W. Munch, G. Schlichthol, and A. Hentzchel, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 7; f) M. C. Pirrung and C. V. DeAmicis, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 159 (1988); g) J. Adams, M. A. Poupart, and L. G. Grenier, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1753 (1989); h) G. Shapiro, D. Buechler, and S. Hannet, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5733 (1990).
- 41) W. H. Moos, R. E. Davis, R. D. Schwarz, and E. R. Gamzu, *Med. Res. Rev.*, **8**, 353 (1988).
- 42) H. C. Brown, J. V. N. V. Prasad, and S.-H. Zee, *J. Org. Chem.*, **50**, 1582 (1985).
- 43) S. Takano, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1371.
- 44) a) S. Takano, K. Tanigawa, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 189. b) 長尾善光, 藤田栄一, 有合化, **42**, 622 (1984); c) 大野雅二, 小林進, 栗原正明, 有合化, **44**, 38 (1986).
- 45) a) W. G. Young, L. Levanas, and Z. Jasatis, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 2274 (1936); b) W. G. Young, S. J. Cristor, and F. T. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1245 (1943); c) R. A. Broun, *J. Org. Chem.*, **28**, 1383 (1963). 一般的には dl と表記するが, 本論文ではラセミ体と光学活性体とを包括する相対的な分子構造を示すために DL という表現を用いた.
- 46) Y. Hanada and J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5717 (1987).
- 47) a) R. R. Schmidt and U. Kufner, *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 1600; b) R. R. Schmidt and K. Frishe, *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 209.
- 48) アリルアルコールの反応では最大 99% e.e. の光学純度を有するグリシドールが生成するの

- に対し、ホモアリルアルコールの反応ではこれまで 50% e.e. の選択性でしか成績体は得られておらず、報告例も少ない。a) K. B. Sharpless, *Pure Appl. Chem.*, **55**, 589 (1983); J. A. Marshall and T. M. Jenson, *J. Org. Chem.*, **49**, 1707 (1984); c) B. E. Rossiter and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **49**, 3707 (1984).
- 49) a) S. F. Pederson, J. C. Dewan, R. R. Eckman, and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1279 (1987); b) P. R. Carlier and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **54**, 4016 (1989); c) C. J. Burns, C. A. Martin, and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **54**, 2826 (1989); d) E. J. Corey, *J. Org. Chem.*, **55**, 1963 (1990).
- 50) S. Takano, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
- 51) a) P. Tkaczuk and E. R. Thornton, *J. Org. Chem.*, **46**, 4393 (1981); b) R. S. Garigipati and S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4499 (1983); c) B. Bernet and A. Vasella, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5491 (1983); d) M. Ohbayashi and M. Schlosser, *Chem. Lett.*, **1985**, 1715; e) R. Julina, T. Herzig, B. Bernet, and A. Basella, *Helv. Chim. Acta*, **69**, 368 (1986); f) R. H. Boutin and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **51**, 5320 (1986); g) R. R. Schmidt and P. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 481 (1986); h) K. C. Nicolaou, T. Caulfield, H. Kataoka, and T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7910 (1988); i) S. Nimkar, D. Menaldino, A. H. Merrill, and D. Liotta, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3037 (1988); j) Y. Ito, M. Sawamura, and T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 239 (1988); k) P. Garner, J. M. Park, and E. Malecki, *J. Org. Chem.*, **53**, 4395 (1988); l) H. Shibuya, K. Kuwashima, M. Ikeda, and I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7205 (1989); m) A. Dondori, G. Fantin, M. Fagagnolo, and P. Pedrini, *J. Org. Chem.*, **55**, 1439 (1990); n) A. P. Kozikowski and J.-P. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4309 (1990); o) M. Nakagawa, A. Tsuruoka, J. Yoshida, and T. Hino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 603.
- 52) R. Huisgen and H. Mader, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1777 (1971).
- 53) R. C. Brown, "Pyrolytic Methods in Organic Synthesis," Academic Press, New York, 1980.
- 54) 同一分子内に存在する置換基が遷移状態のコンフォメーションに影響を与える現象はこれまでもしばしば観察されている。M. E. Jung and J. Gervay, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2429 (1988).
- 55) 分子内に触媒毒性を有するビリジン環が存在するため通常の条件では反応は全く進行しなかった。一般的に脱 N-ベンジルは難しいためこれまでもいくつかの手法が開発されてきて

- いる。 a) von Braun 反応: T. Fehr, P. A. Stadler, and A. Hofman, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 2197 (1970); b) chlorocarbamate 法: R. A. Olofson, J. T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau, and T. Malfroot, *J. Org. Chem.*, **49**, 2081 (1984); c) catalytic hydrogen transfer 法: B. M. Adger, C. O'Farrell, N. J. Lewis, and M. B. Mitchell, *Synthesis*, **1987**, 53; d) Perlmann 試薬: K. Yoshida, S. Nakajima, T. Wakamatsu, Y. Ban, and M. Shibasaki, *Heterocycles*, **27**, 1167 (1988). この場合は最も古典的な方法が最も効果的であった。 W. H. Hartung and R. Simonoff, *Org. React.*, **7**, 263 (1953).
- 56) D. Jerchel, J. Heider, and H. Wagner, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **613**, 153 (1958).
- 57) a) E. Breitmaier and E. Bayer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, 765 (1969); b) E. Breitmaier and E. Bayer, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3291; c) E. Breitmaier, S. Gassenmann, and E. Bayer, *Tetrahedron*, **26**, 5907 (1970); d) E. Breitmaier, F.-W. Ullrich, B. Potthoff, R. Bohme, and E. Bayer, *Synthesis*, **1987**, 1.
- 58) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1989**, 1.
- 59) T. Fukuyama, A. A. Laird, and L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6291 (1985).
- 60) G. W. Perold and K. G. R. Pachler, *J. Chem. Soc., (C)*, **1966**, 1918.
- 61) A. J. Mancuso and D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 165.
- 62) H. Bohme and K. Hartke, *Chem. Ber.*, **93**, 1305 (1960).
- 63) G. Kinast and L.-F. Tietze, *Angew. Chem.*, **88**, 261 (1976).
- 64) A. L. Bernal and J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5454 (1981).
- 65) C. K. Hwang, W. S. Li, and K. C. Nicolaou, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2295 (1984).
- 66) M. Ramaiah, *Tetrahedron*, **43**, 3541 (1987).
- 67) P. Deslongchamps, "Stereo-electronic Effects in Organic Chemistry," Pergamon Press, Oxford, 1983, pp. 101-162.
- 68) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **46**, 3963 (1981).
- 69) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, and D. Parker, *J. Org. Chem.*, **49**, 3928 (1984).
- 70) E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, Jr., K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Flack, D. J. Brunelle, M. F. Haslanger, S. Kim, and S. E. Yoo, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4618 (1978).

- 71) a) H. R. Nace, *Org. React.*, **12**, 57 (1962); b) J.-R. Domoy, B. Castro, G. Chappuis, U. S. Fritschi, and P. Grogg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 742 (1980).
- 72) a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 374; b) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kraus, L. Silberman, and R. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 376; c) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 378.
- 73) M. Enomoto, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4599 (1986).
- 74) P. Crabbe, H. Fillion, D. Andre, and J.-L. Lucche, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 859.
- 75) アレンとアルコキシドの分子内反応による 2, 5 - ジヒドロフランの合成は前例がある。D. Gange and P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7746 (1978); b) D. Gange, P. Magnus, L. Bass, E. V. Arnold, and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7746 (1978).
- 76) ジヒドロフランは酸性条件に対して非常に不安定であるため、これまでもその合成のために特殊な条件が必要であった。a) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.*, **55**, 1845 (1983); b) D. F. Marten, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 341; c) M. Riediker and J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5842 (1982); R. E. Ireland, R. C. Anderson, R. Badoud, B. J. Fitzsimmons, G. J. McGarvey, S. Thaisrivongs, and C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1988 (1983).
- 77) P. Karrer and P. C. Davis, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1611 (1948).
- 78) B. M. Trost and T. P. Kulm, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1864 (1981).
- 79) J. K. Cha, W. J. Christ, and Y. Kishi, *Tetrahedron*, **40**, 2247 (1984).
- 80) この反応では anti / syn = 6.8 : 1 の比率でジアステレオマーが生成し、両者の 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR による n.O.e. 実験の結果からもこの立体化学が支持されている。
- 81) S. Takano, A. Kurotaki, Y. Sekiguchi, S. Satoh, M. Hiram, and K. Ogasawara, *Synthesis*, **1986**, 811.
- 82) ジベンジルグリセロールは D - マンニトールからも合成されている。C. A. A. van Boeckel, G. M. Visser, and J. H. van Boom, *Tetrahedron*, **41**, 4557 (1985).
- 83) Y. LeMerrer, A. Dureault, C. Gravier, D. Languin, and J. C. Depezay, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 319 (1985).
- 84) 生成物の光学純度は、対応する MTPA エステルの 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR スペクトルから決定した。a) S. Takano, M. Takahashi, M. Yanase, Y. Sekiguchi, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1988**, 1827; b) T. Kusumi, I. Ohtani, Y. Inouye, and H.

- Kakisawa, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4731 (1988).
- 85) I. D. Williams, S. F. Pedersen, K. B. Sharpless, and S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6430 (1984).
- 86) K. Hirota, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **42**, 3021 (1986).
- 87) この基質の置換反応は極めて困難であり、対応するトシレート、メシレートでは脱離反応しか進行しなかった。R. R. Schmidt and P. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 481 (1986).
- 88) T. Ibuka, M. Tanaka, S. Nishii, and Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4864 (1989).